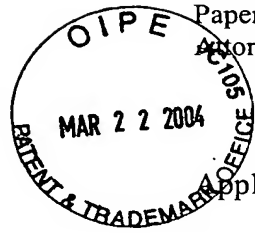


Application No. 10/696,268
Paper Dated March 18, 2004
Attorney Docket No. 4084-032129



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application No. : 10/696,268 Confirmation No. 6488
Applicant : Sang-Nyun Kim, et al.
Filed : October 29, 2003
Title : Use of 3-Position Cyclosporin Derivatives for Hair Growth
Group Art Unit : 1646
Examiner : Not Yet Assigned
Customer No. : 28289

CLAIM FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. §119

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

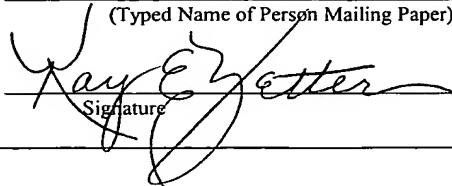
Sir:

Attached hereto is a certified copy of Korean Patent Application No. 10-2002-0067751, which corresponds to the above-identified United States Application and which was filed in the Korean Patent Office on November 4, 2002.

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service as first class mail in an envelope addressed to Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 on March 18, 2004.

Kay E. Yetter

(Typed Name of Person Mailing Paper)


Signature

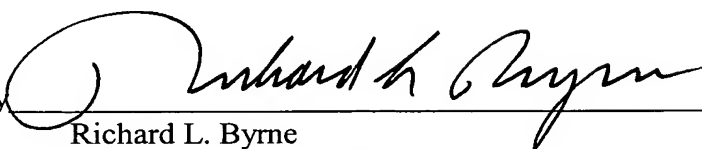
03/18/04
Date

Application No. 10/696,268
Paper Dated March 18, 2004
Attorney Docket No. 4084-032129

The priority benefits provided by Section 119 of the Patent Act of 1952 are
claimed for this application.

Respectfully submitted,

WEBB ZIESENHEIM LOGSDON
ORKIN & HANSON, P.C.

By 

Richard L. Byrne
Registration No. 28,498
Attorney for Applicants
700 Koppers Building
436 Seventh Avenue
Pittsburgh, PA 15219-1818
Telephone: (412) 471-8815
Facsimile: (412) 471-4094
E-mail: webblaw@webblaw.com



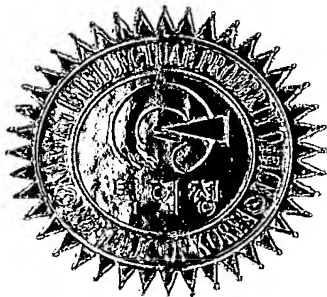
별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원 번호 : 10-2002-0067751
Application Number

출원 년 월 일 : 2002년 11월 04일
Date of Application NOV 04, 2002

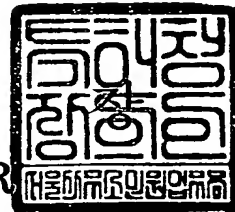
출원 인 : 주식회사 엘지생활건강
Applicant(s) LG HOUSEHOLD HEALTH CARE LTD.



2003 년 10 월 13 일

특 허 청

COMMISSIONER



【서지사항】

| | |
|------------|---|
| 【서류명】 | 특허출원서 |
| 【권리구분】 | 특허 |
| 【수신처】 | 특허청장 |
| 【제출일자】 | 2002.11.04 |
| 【발명의 명칭】 | 모발 성장 효과를 갖는 사이클로스포린 3 위치 유도체를 유효성 분으로 하는 모발 성장 촉진제 |
| 【발명의 영문명칭】 | Use of 3-position cyclosporin derivatives for hair growth |
| 【출원인】 | |
| 【명칭】 | 주식회사 엘지생활건강 |
| 【출원인코드】 | 1-2001-013334-8 |
| 【대리인】 | |
| 【성명】 | 이병현 |
| 【대리인코드】 | 9-1999-000297-5 |
| 【포괄위임등록번호】 | 2001-026534-9 |
| 【발명자】 | |
| 【성명의 국문표기】 | 김상년 |
| 【성명의 영문표기】 | KIM, Sang-Nyun |
| 【주민등록번호】 | 601203-1384128 |
| 【우편번호】 | 305-390 |
| 【주소】 | 대전광역시 유성구 전민동 세종아파트 109동 1005호 |
| 【국적】 | KR |
| 【발명자】 | |
| 【성명의 국문표기】 | 윤여경 |
| 【성명의 영문표기】 | Y00N, Yeo-Kyeong |
| 【주민등록번호】 | 500226-1450714 |
| 【우편번호】 | 151-762 |
| 【주소】 | 서울특별시 관악구 봉천2동 동아아파트 107동 1607호 |
| 【국적】 | KR |
| 【발명자】 | |
| 【성명의 국문표기】 | 김문무 |
| 【성명의 영문표기】 | KIM, Moon-Moo |
| 【주민등록번호】 | 640225-1101516 |

| | |
|------------|---|
| 【우편번호】 | 305-727 |
| 【주소】 | 대전광역시 유성구 전민동 460-1 삼성푸른아파트 113동 405호 |
| 【국적】 | KR |
| 【발명자】 | |
| 【성명의 국문표기】 | 김종일 |
| 【성명의 영문표기】 | KIM, Jong-I I |
| 【주민등록번호】 | 680903-1403517 |
| 【우편번호】 | 305-728 |
| 【주소】 | 대전광역시 유성구 전민동 세종아파트 105동 1302호 |
| 【국적】 | KR |
| 【발명자】 | |
| 【성명의 국문표기】 | 김승진 |
| 【성명의 영문표기】 | KIM, Seung-Jin |
| 【주민등록번호】 | 710624-1037816 |
| 【우편번호】 | 305-340 |
| 【주소】 | 대전광역시 유성구 도룡동 엘지사택 1동 305호 |
| 【국적】 | KR |
| 【발명자】 | |
| 【성명의 국문표기】 | 김형진 |
| 【성명의 영문표기】 | KIM, Hyung-Jin |
| 【주민등록번호】 | 740921-2581118 |
| 【우편번호】 | 305-340 |
| 【주소】 | 대전광역시 유성구 도룡동 엘지사택 1동 406호 |
| 【국적】 | KR |
| 【발명자】 | |
| 【성명의 국문표기】 | 이헌식 |
| 【성명의 영문표기】 | LEE, Heon-Sik |
| 【주민등록번호】 | 701116-1716115 |
| 【우편번호】 | 305-340 |
| 【주소】 | 대전광역시 유성구 도룡동 엘지사택 1동 405호 |
| 【국적】 | KR |
| 【취지】 | 특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다. 대리인 이병현 (인) |



1020020067751

출력 일자: 2003/10/17

【수수료】

| | | | | |
|---------|----|---|--------|---|
| 【기본출원료】 | 20 | 면 | 29,000 | 원 |
|---------|----|---|--------|---|

| | | | | |
|---------|----|---|--------|---|
| 【가산출원료】 | 43 | 면 | 43,000 | 원 |
|---------|----|---|--------|---|

| | | | | |
|----------|---|---|---|---|
| 【우선권주장료】 | 0 | 건 | 0 | 원 |
|----------|---|---|---|---|

| | | | | |
|---------|---|---|---|---|
| 【심사청구료】 | 0 | 항 | 0 | 원 |
|---------|---|---|---|---|

| | | | | |
|------|--------|---|--|--|
| 【합계】 | 72,000 | 원 | | |
|------|--------|---|--|--|

| | | | | |
|--------|-------------------|--|--|--|
| 【첨부서류】 | 1. 요약서·명세서(도면)_1통 | | | |
|--------|-------------------|--|--|--|

**【요약서】****【요약】**

본 발명은 발모력이 우수한 사이클로스포린 에이(Cyclosporin A) 유도체를 주성분으로 하는 모발 성장 촉진제에 관한 것이다. 구체적으로는 사이클로스포린의 3위치 살코신(sarcosine)이 티오 살코신(thio sarcosine)으로 치환된 유도체를 유효성분으로 함유하는 모발 성장 촉진제에 관한 것이다.

【대표도】

도 1

【색인어】

사이클로스포린 3번 유도체, 발모제, 모발 성장

**【명세서】****【발명의 명칭】**

모발 성장 효과를 갖는 사이클로스포린 3 위치 유도체를 유효성분으로 하는 모발 성장 촉진제 {Use of 3-position cyclosporin derivatives for hair growth}

【도면의 간단한 설명】

도 1은 [D-2-에틸티오살코신³] 사이클로스포린 A

[D-2-ethylthio-sar³] cyclosporin A의 ¹H-NMR 스펙트럼을 나타낸 것이다.

도 2는 [D-2-에틸티오살코신³] 사이클로스포린 A

[D-2-ethylthio-sar³] cyclosporin A의 ¹³C-NMR 스펙트럼을 나타낸 것이다.

도 3은 [D-2-프로필티오살코신³] 사이클로스포린 A

[D-2-propylthio-sar³] cyclosporin A의 ¹H-NMR 스펙트럼을 나타낸 것이다.

도 4는 [D-2-프로필티오살코신³] 사이클로스포린 A

[D-2-propylthio-sar³] cyclosporin A의 ¹³C-NMR 스펙트럼을 나타낸 것이다.

도 5는 [D-2-이소프로필티오살코신³] 사이클로스포린 A

[D-2-isopropylthio-sar³] cyclosporin A의 ¹H-NMR 스펙트럼을 나타낸 것이다.

도 6은 [D-2-이소프로필티오살코신³] 사이클로스포린 A

[D-2-isopropylthio-sar³] cyclosporin A의 ¹³C-NMR 스펙트럼을 나타낸 것

이다.

도 7은 [D-2-아릴티오살코신³] 사이클로스포린 A

[D-2-allylthio-sar³] cyclosporin A의 ¹H-NMR 스펙트럼을 나타낸 것이다.

도 8은 [D-2-아릴티오살코신³] 사이클로스포린A

[D-2-allylthio-sar³] cyclosporin A의 ¹³C-NMR 스펙트럼을 나타낸 것이다.

도 9는 [D-2-벤질티오살코신³] 사이클로스포린 A

([D-2-benzylthio-Sar³] cyclosporin A의 ¹H-NMR 스펙트럼을 나타낸 것이 다.

도 10은 [D-2-벤질티오살코신³] 사이클로스포린 A

([D-2-benzylthio-Sar³] cyclosporin A ¹³C-NMR 스펙트럼을 나타낸 것

이다.

도 11은 [D-2-(4-니트로페닐)티오살코신³] 사이클로스포린 A

[D-2-(4-nitrophenyl)thio-Sar³] cyclosporin A)의 ¹H-NMR 스펙트럼을 나타낸 것이다.

도 12는 [D-2-(4-니트로페닐)티오살코신³] 사이클로스포린 A

[D-2-(4-nitrophenyl)thio-Sar³] cyclosporin A의 ¹³C-NMR 스펙트럼을 나타낸 것이다.

도 13은 [D-2-(디메틸티오카바밀)티오살코신³] 사이클로스포린 A

[D-2-(dimethylthiocarbamyl)thio-sar³] cyclosporin A의 ¹H-NMR 스펙트럼을 나타낸 것이다.

도 14는 [D-2-(디메틸티오카바밀)티오살코신³] 사이클로스포린 A

[D-2-(dimethylthiocarbamyl)thio-sar³] cyclosporin A의 ¹³C-NMR 스펙트

럼을 나타낸 것이다.

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<35> 본 발명은 사이클로스포린 에이(cyclosporin A) 유도체를 유효성분으로 하는 모발 성장 촉진제에 관한 것이다.

<36> 구체적으로는, 사이클로스포린의 3위치가 치환된 유도체를 유효성분으로 함유하는 모발 성장 촉진제에 관한 것이다.

<37> 인체의 모발은 약 10 만 내지 15 만 개 정도이며, 각각의 모발은 서로 다른 주기를 가지며 성장기(anagen), 퇴행기(catagen), 휴지기(telogen)를 거쳐 성장, 탈락한다. 이러한 주기는 36 년에 걸쳐 반복되는데 그 결과 일일 평균 50 내지 100 개의 모발이 정상적으로 탈락하게 된다. 일반적으로 탈모증이라 함은 이러한 주기 중에서 성장기의 모발 비율이 짧아지고 퇴행기 또는 휴지기의 모발이 많아져 비정상적으로 모발이 탈락하는 숫자가 많아지는 것을 일컫는다.

<38> 탈모의 원인으로는 혈액순환 불량설, 남성호르몬 작용 과잉설, 피지 분비 과잉설, 과산화물, 세균 등에 의한 두피 기능 저하설, 유전적 요인, 노화, 스트레스 등이 논의되어 왔었다. 그러나 현재까지 탈모에 관한 명확한 원인은 밝혀져 있지 않으며, 최근 들어 식생활의 변화, 사회환경 등에 의한 스트레스의 증가 등으로 탈모로 고민하는 인구가 늘어나고 있는 추세이고 그 연령 또한 낮아지고 있으며, 여성의 탈모 인구도 늘어나고 있는 실정이다.

- <39> 이러한 탈모증의 치료나 예방에 있어서 현재까지 가장 널리 사용되는 제제는 미녹시딜 함유 제제로서, 현재까지 미국 FDA의 승인을 받은 두 가지 발모제 성분 중의 하나이다. 미녹시딜은 혈압강하의 목적으로 개발된 고혈압 치료제이었지만 사용상의 부작용으로 발모 현상이 나타나면서 현재에는 발모제로 더 유명한 약물이 되었다. 미녹시딜의 발모 작용 기전에 대해서는 정확히 밝혀져 있지는 않지만, 혈관 확장 효과를 통한 혈류량 증가로 모근에 영양을 공급하여 모발 성장을 촉진하는 것으로 생각되고 있다.
- <40> 이러한 혈류량 증가 모델은 미녹시딜이 모근을 구성하는 주요세포인 모유두(dermal papilla)에서 혈관 확장에 관련된 성장 인자인 혈관내피성장 인자(VEGF; vascular endothelial growth factor)의 발현을 증가시킨다는 최근의 보고에 의해서 간접적으로 증명된다. 또한 미녹시딜의 발모효과 기전에 있어 혈관 확장 효과 이외에도 체외 배양 중인 모근의 모유두 세포 활성화 및 모낭 조직 배양에서 모낭의 성장을 촉진한다는 연구 보고 등은 미녹시딜이 모근에 직접적인 성장 인자로 작용함을 시사하고 있다.
- <41> 이밖에 최근에 발매가 시작된 머크(Merck)사의 프로페시아(Propecia) 주성분인 피나스테라이드(finasteride)는 남성호르몬 테스토스테론이 더 강력한 형태의 남성호르몬인 디하드로테스토스테론으로 전환되는 것을 억제한다. 1997년 12월 남성형 탈모증의 치료제로 1 mg 타블렛이 FDA로부터 사용 승인을 받아 현재 시판 중으로, 임상결과 유의할 만한 효과를 나타내는 것으로 판명되었으나 일부 남성 기능 억제 부작용도 보고되고 있다. 그러나 이 약물 또한 미녹시딜과 같이 임상효과가 그다지 탁월하지 못하고 부작용에 대한 우려 때문에 좀 더 우수한 발모제 탐색연구가 활발히 진행되고 있다.
- <42> 한편, 사이클로스포린 류는 대표적인 면역 억제제인 동시에 바이러스, 진균, 원생동물을 억제하는 효과 및 부작용으로 신장독성, 간독성, 고혈압, 치주조직 비대, 발모효과 등 다양한



생리효과를 갖고 있다. 그 중 대표적인 사이클로스포린 A는 여러 개의 N-메틸아미노산 (N-methyl amino acid)과 8번 위치에 D-알라닌(D-alanine)을 갖는 11 개 아미노산으로 구성된 환형의 펩타이드로 다음의 구조식 1로 나타낸다.

<43> [구조식 1]

<44>

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|---|-----|---|-----|---|-------|---|-----|---|-------|---|-----|---|------|---|-------|---|-------|---|-------|
| MeBmt | — | Abu | — | Sar | — | MeLeu | — | Val | — | MeLeu | — | Ala | — | DAla | — | MeLeu | — | MeLeu | — | MeVal |
| 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | | 9 | | 10 | | 11 |

<45> 이 식에서,

<46> MeBmt는 N-메틸-(4R)-4-[(E)-2-뷰텐일]-4-메틸-L-트레오닌(N-methyl-(4R)-4-[(E)-2-butenyl]-4-methyl-L-threonine)이며,

<47> Abu는 L- 아미노부티릭산(L- aminobutyric acid)이며,

<48> Sar은 살코신(Sarcosine)이며,

<49> MeLeu는 N-메틸-L-루신(N-methyl-L-leucine)이며,

<50> Val은 L-발린(L-valine)이며, Ala는 L-알라닌(L-alanine)이며,

<51> DAla는 D-알라닌(D-alanine)이며,

<52> MeVal은 N-메틸-L-발린(N-methyl-L-Valine)이다.

<53> 상기 사이클로스포린 A의 아미노산의 형태는 다른 언급이 없으면 L-배치

(L-configuration)이며, 아미노산 잔기 번호는 [구조식 1]에서 보듯이 MeBmt를 1번으로 하고 시계방향 순서대로 마지막 MeVal (N-메틸-L-발린(N-methyl-L-Valine))를 11번 으로 지정 하였다 . 사이클로스포린 A부터 사이클로스포린 Z의 다양한 유도체 명명법은 일반적으로 사용되는 방법을 따랐다. 예를 들어 사이클로스포린 A의 2번 잔기인 Abu (L- a 아미노부티릭산, L- a

aminobutyric acid)만 각각 알라닌(L-alanine), 트레오닌(L-threonine), 발린(L-valine), 또는 노르발린(L-norvaline)으로 치환된 사이클로스포린 분자를 각각 사이클로스포린 B, C, D 및 G로 표시하였다. 또한 사이클로스포린 유도체 잔기가 사이클로스포린 A분자와 틀린 경우 유도체의 명명은 치환된 잔기만 표시하였다. 예를 들어 사이클로스포린 A의 3번 잔기인 살코신³ [D-2-에틸티오살코신³]([D-2-ethylthio-sar³]), 및 [D-2-프로필티오살코신³]([D-2-propylthio-sar³])으로 치환된 경우 각각 [D-2-에틸티오살코신³] 사이클로스포린 A ([D-2-ethylthio-sar³] cyclosporin A), 및 [D-2-프로필티오살코신³] 사이클로스포린 A ([D-2-propylthio-sar³] cyclosporin A)로 명명 하였고 또한 다른 티오살코신 유도체도 유사한 방법으로 명명 하였다. 또 일반적으로 사용되는 아미노산 약어법 예를 들어 MeLeu는 N-메틸-L-루신을, MeIle는 N-메틸-L-이소루신을, MeVal는 N-메틸-L-발린을, MeAla는 N-메틸-L-알라닌을, MeNva는 N-메틸-L-노르발린을, Leu는 L-루신을, Ile는 L-이소루신을, Sar는 살코신을, Ser은 L-세린을, Val은 L-발린을, Ala는 L-알라닌을, DAla는 D-알라닌을, Abu를 L-아미노부티릭산(Abu, L-aminobutyric acid), Thr는 L-트레오닌 또는 Nva는 L-노르발린(L-norvaline)이며, 의미 하는 것으로 사용 하였다.

<54> 사이클로스포린의 여러가지 부작용 중에서 모 과대 성장(발모) 부작용을 이용한 발모제로 개발 가능성이 그동안 여러 연구에 의해 수행되어 왔다. 그 중에는 동물 발모실험, 인간 원형 탈모증, 인간 남성형 탈모증 및 화학요법에 의한 탈모 동물 모델에서도 탈모억제 효과 등 매우 광범위하게 연구되었고 마우스 등판 실험 결과로 비교한다면 미녹시딜 보다 약 100배 정도 우수한 효과를 보여주고 있다. 이런 결과를 토대로 사이클로스포린을 남성형 탈모증에 발모제로 활용하고자 하는 노력의 결과로 여러 특허가 출원되었다.



<55> 예를 들어 일본공개 특허공보 소60-243008호, 소62-19512호, 및 소62-19513호와 8 번 위치가 변형된 사이클로스포린 유도체(유럽특허 공개공보 제0414632B1호), 이소 사이클로스포린(PCT 특허 공개공보 제93/17039호)등에서는 이들 사이클로스포린 및 유도체를 이용한 발모제를 제공하고 있고, 미국특허 제5,807,820호 및 영국특허 2,218,334A호에서는 사이클로스포린의 경피 흡수가 우수한 제제를 통하여 발모제로 활용을 모색하고 있다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<56> 본 발명은 상기와 같은 종래기술의 문제점을 해결하기 위한 것으로, 발모력이 우수한 사이클로스포린(Cyclosporin) 유도체를 주성분으로 하는 모발 성장 촉진제에 관한 것이다. 이를 위하여 본 발명은 사이클로스포린 분자의 3 번 살코신(sarcosine)을 화학 합성을 통한 유도체화 및 발모 평가실험을 통해 탁월한 모발 성장효과를 갖는 모발 성장 촉진제를 제공하고자 한다.

【발명의 구성 및 작용】

<57> 본 발명은 신규 발모 성분을 개발하기 위하여 여러 유도체 합성 및 발모실험을 한 결과 화학식 1로 나타내는 신규발모 성장 촉진제 사이클로스포린 3번 유도체(3-Position Cyclosporin analog)를 유효성분으로 하는 모발 성장 촉진제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

<58> 【화학식 1】



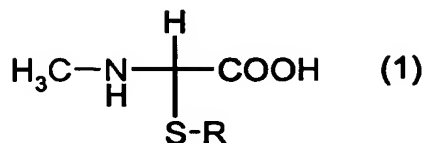
<59> 상기 식에서,

<60> MeBmt는 N-메틸-(4R)-4-[(E)-2-뷰텐일]-4-메틸-L-트레오닌
N-methyl-(4R)-4-[(E)-2-butenyl]-4-methyl-L-threonine)이며,

<61> Abu는 L - 아미노부티릭산 (Abu, L-aminobutyric acid) 이며,

<62> X는 하기식 (1)이며,

<63>



<64> 여기서 R은 하이드로겐(hydrogen), 티오아실(thioacyl), 하나 이상의 아미노(amino), 히드록시(hydroxy), 할로(halo), 할로알킬(haloalkyl), 에스터 (ester), 알콕시(alkoxy), 시아노(cyano), 나이트로(nitro), 아릴(aryl), 알킬아미노(alkylamino), 디알킬아미노(dialkylamino)에 의해 치환되거나 치환되지 않은 C₂-C₆ 직쇄(straight) 또는 분기(branch)상의 알킬(alkyl), 알케닐(alkenyl), 알키닐 (alkynyl), 또는 하나 이상의 아미노(amino), 히드록시(hydroxy), 할로(halo), 할로알킬(haloalkyl), 에스터(ester), 알콕시(alkoxy), 시아노(cyano), 나이트로 (nitro), 알릴(aryl), 알킬아미노(alkylamino), 디알킬아미노(dialkylamino)에 의해 치환되거나 치환되지 않은 고리(cyclic) 또는 아릴(aryl)화합물이다.

<65> 또한 R은 (C=X')-R'의 구조를 포함한다.

<66> X' = 산소(O) 또는 황(S)이며,

<67> 여기서 R'은 하이드로겐(hydrogen), 하나 이상의 아미노(amino), 히드록시 (hydroxy), 할로(halo), 할로알킬(haloalkyl), 에스터(ester), 알콕시(alkoxy), 시아노(cyano), 나이트로(nitro), 아릴(aryl), 알킬아미노(alkylamino), 디알킬아미노(dialkylamino)에 의해 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 직쇄(straight) 또는 분기(branch)상의 알킬(alkyl), 알케닐(alkenyl), 알키닐(alkynyl), 또는 하나 이상의 아미노(amino), 히드록시(hydroxy), 할로(halo), 할로알킬(haloalkyl), 에스터 (ester), 알콕시(alkoxy), 시아노(cyano), 나이트로

(nitro), 알릴(aryl), 알킬아미노(alkylamino), 디알킬아미노(dialkylamino)에 의해 치환되거나 치환되지 않은 고리(cyclic) 또는 아릴(aryl)화합물이다.

<68> 상기 화학식 1에 있어서 바람직 하기로는 하기 화학식 2로 나타내는 발모효과가 우수한 사이클로스포린 3변 유도체(3-Position Cyclosporin derivatives)를 유효성분으로 하는 모발 성장 촉진제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

<69> 【화학식 2】



<70> 상기 식에서,

<71> MeBmt는 N-메틸-(4R)-4-[(E)-2-뷰텐일]-4-메틸-L-트레오닌

N-methyl-(4R)-4-[(E)-2-butenyl]-4-methyl-L-threonine)이며,

<72> Abu는 L-아미노부티릭산 (Abu, L-aminobutyric acid)이며,

<73> X'은 [D-2-에틸티오살코신]([D-2-ethylthio-sarcosine])(화합물 1),

<74> [D-2-프로필티오살코신]([D-2-propylthio-sarcosine])(화합물 2),

<75> [D-2-이소프로필티오살코신]([D-2-isopropylthio-sarcosine])(화합물 3),

<76> [D-2-아릴티오살코신]([D-2-allylthio-sarcosine])(화합물 4),

<77> [D-2-벤질티오살코신]([D-2-benzylthio-sarcosine])(화합물 5),

<78> [D-2-(4-니트로페닐)티오살코신]([D-2-(4-nitrophenyl)thio-Sarcosine])(화합물 6)

<79> 또는 [D-2-(디메틸티오카바밀)디티오살코신]([D-2-(dimethyl thiocarbamyl)

dithio-sarcosine])(화합물 7)이다

- <80> 또한, MeLeu는 N-메틸-L-루신(N-methyl-L-leucine)이며,
- <81> Val은 L-발린(L-valine)이며,
- <82> Ala는 L-알라닌 (L-alanine)이며,
- <83> DAla는 D-알라닌(D-alanine)이며,
- <84> MeVal은 N-메틸-L-발린(N-methyl-L-valine)이다.
- <85> 본 발명은 또한, 사이클로스포린 3위치 유도체(3-Position Cyclosporin derivatives)을 유효성분으로 함유한 조성물의 제형이 액상, 스프레이, 겔, 페이스트, 유제, 크림, 콘디셔너, 또는 샴푸인 모발성장 촉진제를 제공한다.
- <86> 이하에서 본 발명을 상세히 설명한다.
- <87> 본 발명은 상기 종래기술의 문제점을 고려하여, 발모력이 우수한 사이클로스포린 (Cyclosporin) 유도체를 주성분으로 하는 모발 성장 촉진제에 관한 것이다. 이를 위하여 본 발명은 사이클로스포린 분자의 3 번 살코신(sarcosine)을 화학 합성을 통한 유도체화 및 발모 평가실험을 통해 모발 성장 촉진제를 제공하는 것을 목적으로 한다.
- <88> 실시예 1. 사이클로스포린 A 3위치 유도체의 합성.
- <89> * 사이클로스포린 A(Cyclosporin A)의 알킬화를 위한 일반적인 방법
- <90> 질소하에 테트라 히드로 푸란(THF)에 디이소프로필 아민((i-Pr)₂NH)을 가하고 -78℃ 에서 헥산에 녹아있는 부틸리튬(BuLi)을 가하고 30분간 교반하였다. 이렇게 생성된 LDA 용액에 테트라 히드로 푸란(THF)에 녹인 사이클로스포린 A (Cyclosporin A)을 가한 후 1시간 교반한 후 친전자체(electrophile)를 가하였다.
- <91> 실시예 1-1.

- <92> [D-2-에틸티오살코신³] 사이클로스포린 A ([D-2-ethylthio-Sar³] cyclosporin A)(화합물 1)의 합성.
- <93> 일반적인 방법을 이용하여 테트라 히드로 푸란(THF)(100 mL), 디이소프로필 아민((i-Pr)₂NH)(1.6 mL), 부틸리튬(BuLi)(4.0mL), 테트라 히드로 푸란(THF)(10 mL)에 녹아있는 사이클로스포린 A(Cyclosporin A)(1.0 g), 에틸디설파이드(Et₂S₂)(1.6 mL)을 사용하였다. 0℃에서 24시간 교반한 후 20 mL의 물을 가한 뒤 농축하였다. 잔사에 에틸아세테이트(EtOAc)를 가한 후 물, 포화 염화 나트륨수로 순차적으로 세척, 무수 황산 마그네슘(MgSO₄)으로 건조 후, 농축했다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔 100 g, 디클로로메탄 : 메틸알코올 = 100:1 ~ 50:1)로 정제한 후 HPLC로 정제하여 표제 화합물 1(0.32g) 얻었다. FAB MS(ZMS AX 505H)로부터 분자량을 확인 하였고 구조 확인을 위해 핵자기공명법 ¹H-NMR(Bruker NMR 600 MHz) (도 1) 와 ¹³C-NMR(Bruker NMR 600MHz)(도 2)을 이용하였다.
- <94> 실시예 1-2.
- <95> [D-2-프로필티오살코신³] 사이클로스포린 A ([D-2-propylthio-Sar³] cyclosporin A)(화합물 2)의 합성.
- <96> 일반적인 방법을 이용하여 테트라 히드로 푸란(THF)(100 mL), 디이소프로필 아민((i-Pr)₂NH)(1.6 mL), 부틸리튬(BuLi)(4.0mL), 테트라 히드로 푸란(THF)(10 mL)에 녹아있는 사이클로스포린 A(Cyclosporin A)(1.0 g), 프로필디설파이드 (Pr₂S₂)(1.8mL)을 사용하였다. 0℃에서 24시간 교반한 후 20 mL의 물을 가한 뒤 농축하였다. 잔사에 에틸아세테이트(EtOAc)를 가한 후 물, 포화 염화 나트륨수로 순차적으로 세척, 무수 황산 마그네슘(MgSO₄)으로 건조 후, 농축했다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔 100 g, 디클로로메탄 : 메틸알

코올 = 100:1 ~ 50:1)로 정제한 후 HPLC로 정제하여 표제 화합물 1(0.21g) 얻었다. FAB MS(ZMS AX 505H)로부터 분자량을 확인 하였고 구조 확인을 위해 핵자기공명법 ^1H -NMR(Bruker NMR 600 MHz)(도 3) 와 ^{13}C -NMR(Bruker NMR 600MHz)(도 4)을 이용하였다.

<97> 실시예 1-3.

<98> [D-2-이소프로필티오살코신³] 사이클로스포린 A ([D-2-isopropylthio-Sar³] cyclosporin A)(화합물 3)의 합성.

<99> 일반적인 방법을 이용하여 테트라 히드로 푸란(THF)(100 mL), 디이소프로필 아민((i-Pr)₂NH)(1.6 mL), 부틸리튬(BuLi)(4.0mL), 테트라 히드로 푸란(THF)(10 mL)에 녹아있는 사이클로스포린 A(Cyclosporin A)(1.0 g), 이소프로필디설파이드(i-Pr₂S₂)(1.8mL)을 사용하였다. 0℃에서 24시간 교반한 후 20 mL의 물을 가한 뒤 농축하였다. 잔사에 에틸아세테이트(EtOAc)를 가한 후 물, 포화 염화 나트륨수로 순차적으로 세척, 무수 황산 마그네슘(MgSO₄)으로 건조 후, 농축했다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔 100 g, 디클로로메탄 : 메틸알코올 = 100:1 ~ 50:1)로 정제한 후 HPLC로 정제하여 표제 화합물 1(0.12g) 얻었다. FAB MS(ZMS AX 505H)로부터 분자량을 확인 하였고 구조 확인을 위해 핵자기공명법 ^1H -NMR(Bruker NMR 600MHz)(도 5) 와 ^{13}C -NMR(Bruker NMR 600MHz)(도 6)을 이용하였다.

<100> 실시예 1-4.

<101> [D-2-아릴티오살코신³] 사이클로스포린 A ([D-2-allylthio-Sar³] cyclosporin A)(화합물 4)의 합성.

<102> 일반적인 방법을 이용하여 테트라 히드로 푸란(THF)(100 mL), 디이소프로필 아민((i-Pr)₂NH)(1.6 mL), 부틸리튬(BuLi)(4.0mL), 테트라 히드로 푸란(THF)(10 mL)에 녹아있

는 사이클로스포린 A(Cyclosporin A)(1.0 g), 아릴디설파이드 ((CH₂=CHCH₂)₂S₂)(2.0mL)을 사용하였다. 0℃에서 24시간 교반한 후 20 mL의 물을 가한 뒤 농축하였다. 잔사에 에틸아세테이트(EtOAc)를 가한 후 물, 포화 염화 나트륨수로 순차적으로 세척, 무수 황산 마그네슘(MgSO₄)으로 건조 후, 농축했다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔 100 g, 디클로로메탄 : 메틸알코올 = 100:1 ~ 50:1)로 정제한 후 HPLC로 정제하여 표제 화합물 1(0.15g) 얻었다. FAB MS(ZMS AX 505H)로부터 분자량을 확인 하였고 구조 확인을 위해 핵자기공명법 ¹H-NMR(Bruker NMR 600MHz)(도 7) 와 ¹³C-NMR(Bruker NMR 600MHz)(도 8)을 이용하였다.

<103> 실시예 1-5.

<104> [D-2-벤질티오살코신³] 사이클로스포린 A ([D-2-benzylthio-Sar³] cyclosporin A)(화합물 5)의 합성.

<105> 일반적인 방법을 이용하여 테트라 히드로 푸란(THF)(100 mL), 디이소프로필아민((i-Pr)₂NH)(1.6 mL), 부틸리튬(BuLi)(4.0mL), 테트라 히드로 푸란(THF)(10 mL)에 녹아있는 사이클로스포린 A(Cyclosporin A)(1.0 g), 벤질디설파이드 ((C₆H₅CH₂)₂S₂)(3g)을 사용하였다. 0℃에서 24시간 교반한 후 20 mL의 물을 가한 뒤 농축하였다. 잔사에 에틸아세테이트(EtOAc)를 가한 후 물, 포화 염화 나트륨수로 순차적으로 세척, 무수 황산 마그네슘(MgSO₄)으로 건조 후, 농축했다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔 100 g, 디클로로메탄 : 메틸알코올 = 100:1 ~ 50:1)로 정제한 후 HPLC로 정제하여 표제 화합물 1(0.23g) 얻었다. FAB MS(ZMS AX 505H)로부터 분자량을 확인 하였고 구조 확인을 위해 핵자기공명법 ¹H-NMR(Bruker NMR 600MHz)(도 9) 와 ¹³C-NMR(Bruker NMR 600MHz)(도 10)을 이용하였다.

<106> 실시예 1-6.

- <107> [D-2-(4-니트로페닐티오살코신³) 사이클로스포린 A
- <108> ([D-2-(4-nitrophenyl)thio-Sar³] cyclosporin A)(화합물 6)의 합성.
- <109> 일반적인 방법을 이용하여 테트라 히드로 푸란(THF)(100 mL), 디이소프로필 아민((i-Pr)₂NH)(1.6 mL), 부틸리튬(BuLi)(4.0mL), 테트라 히드로 푸란(THF)(10 mL)에 녹아있는 사이클로스포린 A(Cyclosporin A)(1.0 g), (4-니트로페닐) 디설파이드((4-NO₂C₆H₅)₂S₂)(4.2g)을 사용하였다. 0℃에서 24시간 교반한 후 20 mL의 물을 가한 뒤 농축하였다. 잔사에 에틸아세테이트(EtOAc)를 가한 후 물, 포화 염화 나트륨수로 순차적으로 세척, 무수 황산 마그네슘(MgSO₄)으로 건조 후, 농축했다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔 100 g, 디클로로메탄 : 메틸알코올 = 100:1 ~ 50:1)로 정제한 후 HPLC로 정제하여 표제 화합물 1(0.11g) 얻었다. FAB MS(ZMS AX 505H)로부터 분자량을 확인 하였고 구조 확인을 위해 핵자기공명법 ¹H-NMR(Bruker NMR 600MHz)(도 11) 와 ¹³C-NMR(Bruker NMR 600MHz)(도 12)을 이용하였다.
- <110> 실시예 1-7.
- <111> [D-2-(디메틸티오카바밀)디티오살코신³] 사이클로스포린 A
- ([D-2-(dimethylthiocarbamyl)dithio-Sar³] cyclosporin A)(화합물 7)의 합성.
- <112> 일반적인 방법을 이용하여 테트라 히드로 푸란(THF)(100 mL), 디이소프로필 아민((i-Pr)₂NH)(1.6 mL), 부틸리튬(BuLi)(4.0mL), 테트라 히드로 푸란(THF)(10 mL)에 녹아있는 사이클로스포린 A(Cyclosporin A)(1.0 g), (테트라메틸티우람)디설파이드(((CH₃)₂NCS₂)₂)(2.9g)을 사용하였다. 0℃에서 24시간 교반한 후 20 mL의 물을 가한 뒤 농축하였다. 잔사에 에틸아세테이트(EtOAc)를 가한 후 물, 포화 염화

나트륨수로 순차적으로 세척, 무수 황산 마그네슘(MgSO_4)으로 건조 후, 농축했다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔 100 g, 디클로로메탄 : 메틸알코올 = 100:1 ~ 50:1)로 정제한 후 HPLC로 정제하여 표제 화합물 1(0.09g) 얻었다. FAB MS(ZMS AX 505H)로부터 분자량을 확인 하였고 구조 확인을 위해 핵자기공명법 $^1\text{H-NMR}$ (Bruker NMR 600MHz)(도 13) 와 $^{13}\text{C-NMR}$ (Bruker NMR 600MHz)(도 14)을 이용하였다.

<113> 제제예 1. 발모토닉

<114> 제제예 1-1. [D-2-에틸티오살코신³] 사이클로스포린 A

<115> ([D-2-ethylthio-Sar³] cyclosporin A) 함유 발모토닉의 제조)

<116> 표 1에 나타난 3 가지 제형으로 각각의 원료를 혼합하고 교반 하여 완전히 녹여서 발모토닉을 제조 하였다. 하기 실험예 1의 동물 평가 시험을 통하여 표 1에 나오는 제형 1 을 0.1% 사이클로스포린 A 함유 발모토닉과 비교해 본 결과 유사한 정도의 발모 효과를 확인하였다.

<117>

【표 1】

| 원료명 | 제형 1 | 제형 2 | 제형 3 |
|--|-------------------|------|------|
| 1. 에탄올 | 40.0 | 40.0 | 40.0 |
| 2. [D-2-에틸티오살코신 ³] 사이클로스포린 A ([D-2-ethylthio-sar ³] cyclosporin A | 0.1 | 1.0 | 8.0 |
| 3. 초산토코페롤 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| 4. 살리실산 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 5. 엘-멘톨 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 6. 트윈 20 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 7. 향료 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 8. 색소 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 9. 물 | 100 중량%가 될 때까지 첨가 | | |

<118> 제제예 1-2 [D-2-프로필티오살코신³] 사이클로스포린 A

<119> ([D-2-propylthio-Sar³] cyclosporin A) 함유 발모토닉의 제조)

<120> 표 2에 나타난 3 가지 제형으로 각각의 원료를 혼합하고 교반 하여 완전히 녹여서 발모
토닉을 제조 하였다. 하기 실험예 1의 동물 평가 시험을 통하여 표 2에 나오는 제형 1 을 0.1%
사이클로스포린 A 함유 발모토닉과 비교해 본 결과 유사한 정도의 발모 효과를 확인하였다.

<121>

【표 2】

| 원료명 | 제형 1 | 제형 2 | 제형 3 |
|--|-------------------|------|------|
| 1. 에탄올 | 40.0 | 40.0 | 40.0 |
| 2. [D-2-프로필티오살코신 ³] 사이클로스포린 A ([D-2-propylthio-sar ³] cyclosporin A | 0.1 | 1.0 | 8.0 |
| 3. 초산토코페롤 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| 4. 살리실산 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 5. 엘-멘톨 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 6. 트윈 20 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 7. 향료 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 8. 색소 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 9. 물 | 100 중량%가 될 때까지 첨가 | | |

<122> 제제예 1-3

<123> [D-2-이소프로필티오살코신³] 사이클로스포린 A

<124> ([D-2-isopropylthio-Sar³] cyclosporin A) 함유 발모토닉의 제조)

<125> 표 3에 나타난 3 가지 제형으로 각각의 원료를 혼합하고 교반 하여 완전히 녹여서 발모토닉을 제조 하였다. 하기 실험예 1의 동물 평가 시험을 통하여 표 3에 나오는 제형 1 을 0.1% 사이클로스포린 A 함유 발모토닉과 비교해 본 결과 유사한 정도의 발모 효과를 확인하였다.

<126>

【표 3】

| 원료명 | 제형 1 | 제형 2 | 제형 3 |
|--|-------------------|------|------|
| 1. 에탄올 | 40.0 | 40.0 | 40.0 |
| 2. [D-2-이소프로필티오살코신 ³] 사이클로스포린A ([D-2-isopropylthio-sar ³] cyclosporinA) | 0.1 | 1.0 | 8.0 |
| 3. 초산토코페롤 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| 4. 살리실산 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 5. 엘-멘톨 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 6. 트윈 20 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 7. 향료 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 8. 색소 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 9. 물 | 100 중량%가 될 때까지 첨가 | | |

<127> 제제예 1-4

<128> [D-2-아릴티오살코신³] 사이클로스포린 A

<129> ([D-2-allylthio-Sar³] cyclosporin A) 함유 발모토닉의 제조)

<130> 표 4에 나타난 3 가지 제형으로 각각의 원료를 혼합하고 교반 하여 완전히 녹여서 발모토닉을 제조 하였다. 하기 실험예 1의 동물 평가 시험을 통하여 표 4에 나오는 제형 1 을 0.1% 사이클로스포린 A 함유 발모토닉과 비교해 본 결과 유사한 정도의 발모 효과를 확인하였다.

<131>

【표 4】

| 원료명 | 제형 1 | 제형 2 | 제형 3 |
|--|-------------------|------|------|
| 1. 에탄올 | 40.0 | 40.0 | 40.0 |
| 2. [D-2-아릴티오살코신 ³] 사이클로스포린A ([D-2-allylthio-sar ³] cyclosporin A) | 0.1 | 1.0 | 8.0 |
| 3. 초산토코페롤 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| 4. 살리실산 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 5. 엘-멘톨 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 6. 트윈 20 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 7. 향료 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 8. 색소 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 9. 물 | 100 중량%가 될 때까지 첨가 | | |

<132> 제제예 1-5

<133> [D-2-벤질티오살코신³] 사이클로스포린 A

<134> ([D-2-benzylthio-Sar³] cyclosporin A) 함유 발모토닉의 제조)

<135> 표 5에 나타난 3 가지 제형으로 각각의 원료를 혼합하고 교반 하여 완전히 녹여서 발모
토닉을 제조 하였다. 하기 실험예 1의 동물 평가 시험을 통하여 표 5에 나오는 제형 1 을 0.1%
사이클로스포린 A 함유 발모토닉과 비교해 본 결과 유사한 정도의 발모 효과를 확인하였다.

<136>

【표 5】

| 원료명 | 제형 1 | 제형 2 | 제형 3 |
|--|-------------------|------|------|
| 1. 에탄올 | 40.0 | 40.0 | 40.0 |
| 2. [D-2-벤질티오살코신 ³] 사이클로스포린 A ([D-2-benzylthio-Sar ³] cyclosporin A) | 0.1 | 1.0 | 8.0 |
| 3. 초산토코페롤 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| 4. 살리실산 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 5. 엘-멘톨 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 6. 트윈 20 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 7. 향료 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 8. 색소 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 9. 물 | 100 중량%가 될 때까지 첨가 | | |

<137> 제제예 1-6

<138> [D-2-(4-니트로페닐)티오살코신³] 사이클로스포린 A

<139> ([D-2-(4-nitrophenyl)thio-Sar³] cyclosporin A) 함유 발모토닉의 제조)

<140> 표 6에 나타난 3 가지 제형으로 각각의 원료를 혼합하고 교반 하여 완전히 녹여서 발모
토닉을 제조 하였다. 하기 실험예 1의 동물 평가 시험을 통하여 표 6에 나오는 제형 1 을 0.1%
사이클로스포린 A 함유 발모토닉과 비교해 본 결과 유사한 정도의 발모 효과를 확인하였다.

<141>

【표 6】

| 원료명 | 제형 1 | 제형 2 | 제형 3 |
|---|-------------------|------|------|
| 1. 에탄올 | 40.0 | 40.0 | 40.0 |
| 2. [D-2-(4-니트로페닐티오살코신 ³) 사이클로스포린 A ([D-2-(4-nitrophenyl)thio-sar ³] cyclosporin A) | 0.1 | 1.0 | 8.0 |
| 3. 초산토코페롤 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| 4. 살리실산 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 5. 엘-멘톨 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 6. 트윈 20 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 7. 향료 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 8. 색소 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 9. 물 | 100 중량%가 될 때까지 첨가 | | |

<142> 제제예 1-7

<143> [[D-2-(디메틸티오카바밀)디티오살코신³] 사이클로스포린 A

<144> ([D-2-(dimethylthiocarbamyl)dithio-Sar³] cyclosporin A) 함유 발모토닉의 제조)

<145> 표 7에 나타난 3 가지 제형으로 각각의 원료를 혼합하고 교반 하여 완전히 녹여서 발모
토닉을 제조 하였다. 하기 실험예 1의 동물 평가 시험을 통하여 표 7에 나오는 제형 1 을 0.1%
사이클로스포린 A 함유 발모토닉과 비교해 본 결과 유사한 정도의 발모 효과를 확인하였다.

<146>

【표 7】

| 원료명 | 제형 1 | 제형 2 | 제형 3 |
|---|-------------------|------|------|
| 1. 에탄올 | 40.0 | 40.0 | 40.0 |
| 2. [D-2-(디메틸티오카바밀)디티오살코신 ³] 사이클로스포린 A ([D-2-(dimethylthiocarbamyl)dithio-sar ³] cyclosporin A) | 0.1 | 1.0 | 8.0 |
| 3. 초산토코페롤 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| 4. 살리실산 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 5. 엘-멘톨 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 6. 트윈 20 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 7. 향료 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 8. 색소 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 9. 물 | 100 중량%가 될 때까지 첨가 | | |

<147> 제제예 2. 헤어크림

<148> 제제예 2-1. [D-2-에틸티오살코신³] 사이클로스포린 A

<149> ([D-2-ethylthio-Sar³] cyclosporin A) 함유 헤어크림의 제조.

<150> 표 8에 나타낸 3 가지 제형으로 각각의 원료 중 유상원료 및 수상원료를 각각 별도로 혼합하고 80℃까지 가열 하여 완전히 녹였다. 제조된 80℃의 유상원료와 수상원료를 혼합하고 유화시킨다. 유화완료 후 상온까지 냉각한 후 향료와 색소를 첨가 혼합 하여 헤어크림을 제조 하였다. 물량은 유상원료와 수상원료의 합을 100 중량%로 맞추어 첨가 하였다.



<151> 하기 실험예 1의 동물 평가 시험을 통하여 표 8에 나오는 [D-2-에틸티오살코신³] 사이클로스포린 A ([D-2-ethylthio-Sar³] cyclosporin A) 0.1% 함유 헤어크림을 0.1% 사이클로스포린 A 함유 헤어크림과 비교해본 결과 유사한 정도의 발모 효과를 확인하였다.

<152> 【표 8】

| | | | |
|--|------------------------|------|------|
| 1. 파라핀 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| 2. 세토스테아릴알코올 | 5.5 | 5.5 | 5.5 |
| 3. 페트로라툼 | 5.5 | 5.5 | 5.5 |
| 4. 글리세린모노스테아레이트 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 5. 폴리옥시에틸렌옥틸도데실에테르 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 6. 프로필파라벤 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 7. [D-2-에틸티오살코신 ³] 사이클로스포린 A ([D-2-ethylthio-sar ³] cyclosporin A | 0.1 | 1.0 | 8.0 |
| 8. 글리세린 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| 9. 디프로필렌글리콜 | 20.0 | 20.0 | 20.0 |
| 10. 폴리에틸렌글리콜 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| 11. 물 | 1-11 합이 100%가 될 때까지 첨가 | | |
| 12. 향료 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 13. 색소 | 적량 | 적량 | 적량 |

<153> 제제예 2-2

<154> [D-2-프로필티오살코신³] 사이클로스포린 A

<155> ([D-2-propylthio-Sar³] cyclosporin A) 함유 헤어크림의 제조.



<156> 표 9에 나타낸 3 가지 제형으로 각각의 원료 중 유상원료 및 수상원료를 각각 별도로 혼합하고 80℃까지 가열 하여 완전히 녹였다. 제조된 80℃의 유상원료와 수상원료를 혼합하고 유화시킨다. 유화완료 후 상온까지 냉각한 후 향료와 색소를 첨가 혼합 하여 헤어크림을 제조 하였다. 물량은 유상원료와 수상원료의 합을 100 중량%로 맞추어 첨가 하였다.

<157> 하기 실험에 1의 동물 평가 시험을 통하여 표 9에 나오는 [D-2-프로필티오살코신³] 사이클로스포린 A ([D-2-propylthio-Sar³] cyclosporin A) 0.1% 함유 헤어크림을 0.1% 사이클로스포린 A 함유 헤어크림과 비교해본 결과 유사한 정도의 발모 효과를 확인하였다.

<158> 【표 9】

| | | | |
|--|------------------------|------|------|
| 1. 파라핀 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| 2. 세토스테아릴알코올 | 5.5 | 5.5 | 5.5 |
| 3. 페트로라툼 | 5.5 | 5.5 | 5.5 |
| 4. 글리세린모노스테아레이트 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 5. 폴리옥시에틸렌옥틸도데실에테르 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 6. 프로필파라벤 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 7. [D-2-프로필티오살코신 ³] 사이클로스포린 A ([D-2-propylthio-sar ³] cyclosporin A | 0.1 | 1.0 | 8.0 |
| 8. 글리세린 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| 9. 디프로필렌글리콜 | 20.0 | 20.0 | 20.0 |
| 10. 폴리에틸렌글리콜 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| 11. 물 | 1-11 합이 100%가 될 때까지 첨가 | | |
| 12. 향료 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 13. 색소 | 적량 | 적량 | 적량 |



<159> 제제예 2-3.

<160> [D-2-이소프로필티오살코신³] 사이클로스포린 A

<161> ([D-2-isopropylthio-Sar³] cyclosporin A) 함유 헤어크림의 제조.

<162> 표 10에 나타낸 3 가지 제형으로 각각의 원료 중 유상원료 및 수상원료를 각각 별도로 혼합하고 80℃까지 가열 하여 완전히 녹였다. 제조된 80℃의 유상원료와 수상원료를 혼합하고 유화시킨다. 유화완료 후 상온까지 냉각한 후 향료와 색소를 첨가 혼합 하여 헤어크림을 제조 하였다. 물량은 유상원료와 수상원료의 합을 100 중량%로 맞추어 첨가 하였다.

<163> 하기 실험예 1의 동물 평가 시험을 통하여 표 10에 나오는 [D-2-이소프로필티오살코신³] 사이클로스포린 A ([D-2-isopropylthio-Sar³] cyclosporin A) 0.1% 함유 헤어크림을 0.1% 사이클로스포린 A 함유 헤어크림과 비교해본 결과 유사한 정도의 발모 효과를 확인하였다.

<164>

【표 10】

| | | | |
|--|------------------------|------|------|
| 1. 파라핀 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| 2. 세토스테아릴알코올 | 5.5 | 5.5 | 5.5 |
| 3. 페트로라툼 | 5.5 | 5.5 | 5.5 |
| 4. 글리세린모노스테아레이트 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 5. 폴리옥시에틸렌옥틸도데실에테르 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 6. 프로필파라벤 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 7. [D-2-이소프로필티오살코신 ³] 사이클로스포린 A ([D-2-isopropylthio-sar ³] cyclosporin A) | 0.1 | 1.0 | 8.0 |
| 8. 글리세린 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| 9. 디프로필렌글리콜 | 20.0 | 20.0 | 20.0 |
| 10. 폴리에틸렌글리콜 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| 11. 물 | 1-11 합이 100%가 될 때까지 첨가 | | |
| 12. 향료 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 13. 색소 | 적량 | 적량 | 적량 |

<165> 제제예 2-4.<166> [D-2-아릴티오살코신³] 사이클로스포린 A<167> ([D-2-allylthio-Sar³] cyclosporin A) 함유 헤어크림의 제조.

<168> 표 11에 나타낸 3 가지 제형으로 각각의 원료 중 유상원료 및 수상원료를 각각 별도로 혼합하고 80℃까지 가열 하여 완전히 녹였다. 제조된 80℃의 유상원료와 수상원료를 혼합하고 유화시킨다. 유화완료 후 상온까지 냉각한 후 향료와 색소를 첨가 혼합 하여 헤어크림을 제조 하였다. 물량은 유상원료와 수상원료의 합을 100 중량%로 맞추어 첨가 하였다.

<169> 하기 실험예 1의 동물 평가 시험을 통하여 표 11에 나오는 [D-2-아릴티오살코신³] 사이클로스포린 A ([D-2-allylthio-Sar³] cyclosporin A) 0.1% 함유 헤어크림을 0.1% 사이클로스포린 A 함유 헤어크림과 비교해본 결과 유사한 정도의 발모 효과를 확인하였다.

<170> 【표 11】

| | | | |
|--|------------------------|------|------|
| 1. 파라핀 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| 2. 세토스테아릴알코올 | 5.5 | 5.5 | 5.5 |
| 3. 페트로라툼 | 5.5 | 5.5 | 5.5 |
| 4. 글리세린모노스테아레이트 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 5. 폴리옥시에틸렌옥틸도데실에테르 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 6. 프로필파라벤 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 7. [D-2-아릴티오살코신 ³] 사이클로스포린 A ([D-2-allylthio-sar ³]cyclosporin A) | 0.1 | 1.0 | 8.0 |
| 8. 글리세린 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| 9. 디프로필렌글리콜 | 20.0 | 20.0 | 20.0 |
| 10. 폴리에틸렌글리콜 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| 11. 물 | 1-11 합이 100%가 될 때까지 첨가 | | |
| 12. 향료 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 13. 색소 | 적량 | 적량 | 적량 |

<171> 제제예 2-5.

<172> [D-2-벤질티오살코신³] 사이클로스포린 A

<173> ([D-2-benzylthio-Sar³] cyclosporin A) 함유 헤어크림의 제조.

<174> 표 12에 나타난 3 가지 제형으로 각각의 원료 중 유상원료 및 수상원료를 각각 별도로 혼합하고 80℃까지 가열 하여 완전히 녹였다. 제조된 80℃의 유상원료와 수상원료를 혼합하고 유화시킨다. 유화완료 후 상온까지 냉각한 후 향료와 색소를 첨가 혼합 하여 헤어크림을 제조 하였다. 물량은 유상원료와 수상원료의 합을 100 중량%로 맞추어 첨가 하였다.

<175> 하기 실험에 1의 동물 평가 시험을 통하여 표 12에 나오는[D-2-벤질티오살코신³] 사이클로스포린 A ([D-2-benzylthio-Sar³] cyclosporin A) 0.1% 함유 헤어크림을 0.1% 사이클로스포린 A 함유 헤어크림과 비교해본 결과 유사한 정도의 발모 효과를 확인하였다.

<176> 【표 12】

| | | | |
|--|------------------------|------|------|
| 1. 파라핀 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| 2. 세토스테아릴알코올 | 5.5 | 5.5 | 5.5 |
| 3. 페트로라툼 | 5.5 | 5.5 | 5.5 |
| 4. 글리세린모노스테아레이트 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 5. 폴리옥시에틸렌옥틸도데실에테르 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 6. 프로필파라벤 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 7. [D-2-벤질티오살코신 ³] 사이클로스포린 A ([D-2-benzylthio-Sar ³] cyclosporin A) | 0.1 | 1.0 | 8.0 |
| 8. 글리세린 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| 9. 디프로필렌글리콜 | 20.0 | 20.0 | 20.0 |
| 10. 폴리에틸렌글리콜 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| 11. 물 | 1-11 합이 100%가 될 때까지 첨가 | | |
| 12. 향료 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 13. 색소 | 적량 | 적량 | 적량 |

<177> 제제예 2-6.

<178> [D-2-(4-니트로페닐)티오살코신³] 사이클로스포린 A

<179> ([D-2-(4-nitrophenyl)thio-Sar³] cyclosporin A) 함유 헤어크림의 제조.

<180> 표 13에 나타낸 3 가지 제형으로 각각의 원료 중 유상원료 및 수상원료를 각각 별도로 혼합하고 80℃까지 가열 하여 완전히 녹였다. 제조된 80℃의 유상원료와 수상원료를 혼합하고 유화시킨다. 유화완료 후 상온까지 냉각한 후 향료와 색소를 첨가 혼합 하여 헤어크림을 제조 하였다. 물량은 유상원료와 수상원료의 합을 100 중량%로 맞추어 첨가 하였다.

<181> 하기 실험예 1의 동물 평가 시험을 통하여 표 13에 나오는 [D-2-(4-니트로페닐)티오살코신³] 사이클로스포린 A ([D-2-(4-nitrophenyl)thio-Sar³] cyclosporin A) 0.1% 함유 헤어크림을 0.1% 사이클로스포린 A 함유 헤어크림과 비교해본 결과 유사한 정도의 발모 효과를 확인하였다.

<182>

【표 13】

| | | | |
|---|------------------------|------|------|
| 1. 파라핀 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| 2. 세토스테아릴알코올 | 5.5 | 5.5 | 5.5 |
| 3. 페트로라툼 | 5.5 | 5.5 | 5.5 |
| 4. 글리세린모노스테아레이트 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 5. 폴리옥시에틸렌옥틸도데실에테르 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 6. 프로필파라벤 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 7. [D-2-(4-니트로페닐티오살코신 ³) 사이클로스포린 A ([D-2-(4-nitrophenyl)thio-sar ³] cyclosporin A) | 0.1 | 1.0 | 8.0 |
| 8. 글리세린 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| 9. 디프로필렌글리콜 | 20.0 | 20.0 | 20.0 |
| 10. 폴리에틸렌글리콜 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| 11. 물 | 1-11 합이 100%가 될 때까지 첨가 | | |
| 12. 향료 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 13. 색소 | 적량 | 적량 | 적량 |

<183> 제제예 2-7.<184> [[D-2-(디메틸티오카바밀)디티오살코신³] 사이클로스포린 A<185> ([D-2-(dimethylthiocarbamyl)dithio-Sar³] cyclosporin A) 함유 헤어크림의 제조.

<186> 표 14에 나타낸 3 가지 제형으로 각각의 원료 중 유상원료 및 수상원료를 각각 별도로 혼합하고 80℃까지 가열 하여 완전히 녹였다. 제조된 80℃의 유상원료와 수상원료를 혼합하고 유화시킨다. 유화완료 후 상온까지 냉각한 후 향료와 색소를 첨가 혼합 하여 헤어크림을 제조 하였다. 물량은 유상원료와 수상원료의 합을 100 중량%로 맞추어 첨가 하였다.

<187> 하기 실험예 1의 동물 평가 시험을 통하여 표 14에 나오는 [[D-2-(디메틸티오카바밀)디티오살코신³] 사이클로스포린 A ([D-2-(dimethylthiocarbamyl)dithio-Sar³] cyclosporin A) 0.1% 함유 헤어크림을 0.1% 사이클로스포린 A 함유 헤어크림과 비교해본 결과 유사한 정도의 발모 효과를 확인하였다.

<188> 【표 14】

| | | | |
|---|------------------------|------|------|
| 1. 파라핀 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| 2. 세토스테아릴알코올 | 5.5 | 5.5 | 5.5 |
| 3. 페트로라툼 | 5.5 | 5.5 | 5.5 |
| 4. 글리세린모노스테아레이트 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 5. 폴리옥시에틸렌옥틸도데실에테르 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 6. 프로필파라벤 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 7. [D-2-(디메틸티오카바밀)디티오살코신 ³] 사이클로스포린 A ([D-2-(dimethylthiocarbamyl)dithio-sar ³] cyclosporin A) | 0.1 | 1.0 | 8.0 |
| 8. 글리세린 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| 9. 디프로필렌글리콜 | 20.0 | 20.0 | 20.0 |
| 10. 폴리에틸렌글리콜 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| 11. 물 | 1-11 합이 100%가 될 때까지 첨가 | | |
| 12. 향료 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 13. 색소 | 적량 | 적량 | 적량 |

<189> 제제예 3. 샴푸

<190> 제제예 3-1 [D-2-에틸티오살코신³] 사이클로스포린 A

<191> ([D-2-ethylthio-Sar³] cyclosporin A) 함유 샴푸의 제조.

<192> 표 15에 나타난 3 가지 제형으로 각각의 원료 중 향료, 색소, 및 물을 제외한 원료들을 혼합한 후 가열 하면서 교반하여 완전히 용해시키고, 상온으로 냉각한 후 향료와 색소를 첨가 후 최종적으로 물을 첨가 하여 100 중량%로 맞추어 샴푸를 제조 하였다.

<193> 【표 15】

| 원료명 | | | |
|--|------------------|------|------|
| 1. POE라우릴황산나트륨(30%) | 40.0 | 40.0 | 40.0 |
| 2. 야자유지방산디에탄올아미드 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 3. 프로필렌글리콜 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| 4. 파라옥시안식향산메틸 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| 5. 에탄올 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| 6. [D-2-에틸티오살코신 ³] 사이클로스포린 A ([D-2-ethylthio-sar ³] cyclosporin A | 1.0 | 3.0 | 10.0 |
| 7. 살리실산 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 8. 엘-멘톨 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 9. 향료 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 10. 색소 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 물 | 100중량%가 될 때까지 첨가 | | |

<194> 제제예 3-2

<195> [D-2-프로필티오살코신³] 사이클로스포린 A

<196> ([D-2-propylthio-Sar³] cyclosporin A) 함유 샴푸의 제조.

<197> 표 16에 나타낸 3 가지 제형으로 각각의 원료 중 향료, 색소, 및 물을 제외한 원료들을 혼합한 후 가열 하면서 교반하여 완전히 용해시키고, 상온으로 냉각한 후 향료와 색소를 첨가 후 최종적으로 물을 첨가 하여 100 중량%로 맞추어 샴푸를 제조 하였다.

<198> 【표 16】

| 원료명 | | | |
|--|------------------|------|------|
| 1. POE라우릴황산나트륨(30%) | 40.0 | 40.0 | 40.0 |
| 2. 야자유지방산디에탄올아미드 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 3. 프로필렌글리콜 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| 4. 파라옥시안식향산메틸 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| 5. 에탄올 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| 6. [D-2-프로필티오살코신 ³] 사이클로스포린 A ([D-2-propylthio-sar ³] cyclosporin A | 1.0 | 3.0 | 10.0 |
| 7. 살리실산 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 8. 엘-멘톨 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 9. 향료 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 10. 색소 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 물 | 100중량%가 될 때까지 첨가 | | |

<199> 제제예 3-3

<200> [D-2-이소프로필티오살코신³] 사이클로스포린 A

<201> ([D-2-isopropylthio-Sar³] cyclosporin A) 함유 샴푸의 제조.

<202> 표 17에 나타낸 3 가지 제형으로 각각의 원료 중 향료, 색소, 및 물을 제외한 원료들을 혼합한 후 가열 하면서 교반하여 완전히 용해시키고, 상온으로 냉각한 후 향료와 색소를 첨가 후 최종적으로 물을 첨가 하여 100 중량%로 맞추어 샴푸를 제조 하였다.

<203> 【표 17】

| 원료명 | | | |
|--|------------------|------|------|
| 1. POE라우릴황산나트륨(30%) | 40.0 | 40.0 | 40.0 |
| 2. 야자유지방산디에탄올아미드 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 3. 프로필렌글리콜 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| 4. 파라옥시안식향산메틸 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| 5. 에탄올 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| 6. [D-2-이소프로필티오살코신 ³] 사이클로스포린 A ([D-2-isopropylthio-sar ³] cyclosporin A) | 1.0 | 3.0 | 10.0 |
| 7. 살리실산 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 8. 엘-멘톨 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 9. 향료 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 10. 색소 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 물 | 100중량%가 될 때까지 첨가 | | |

<204> 제제예 3-4

<205> [D-2-아릴티오살코신³] 사이클로스포린 A

<206> ([D-2-allylthio-Sar³] cyclosporin A) 함유 샴푸의 제조.

<207> 표 18에 나타낸 3 가지 제형으로 각각의 원료 중 향료, 색소, 및 물을 제외한 원료들을 혼합한 후 가열 하면서 교반하여 완전히 용해시키고, 상온으로 냉각한 후 향료와 색소를 첨가 후 최종적으로 물을 첨가 하여 100 중량%로 맞추어 샴푸를 제조 하였다.

<208> 【표 18】

| 원료명 | | | |
|---|------------------|------|------|
| 1. POE라우릴황산나트륨(30%) | 40.0 | 40.0 | 40.0 |
| 2. 야자유지방산디에탄올아미드 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 3. 프로필렌글리콜 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| 4. 파라옥시안식향산메틸 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| 5. 에탄올 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| 6. [D-2-아릴티오살코신 ³] 사이클로스포린 A ([D-2-allylthio-sar ³] cyclosporin A) | 1.0 | 3.0 | 10.0 |
| 7. 살리실산 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 8. 엘-멘톨 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 9. 향료 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 10. 색소 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 물 | 100중량%가 될 때까지 첨가 | | |

<209> 제제예 3-5

<210> [D-2-벤질티오살코신³] 사이클로스포린 A

<211> ([D-2-benzylthio-Sar³] cyclosporin A) 함유 샴푸의 제조.

<212> 표 19에 나타낸 3 가지 제형으로 각각의 원료 중 향료, 색소, 및 물을 제외한 원료들을 혼합한 후 가열 하면서 교반하여 완전히 용해시키고, 상온으로 냉각한 후 향료와 색소를 첨가 후 최종적으로 물을 첨가 하여 100 중량%로 맞추어 샴푸를 제조 하였다.

<213> 【표 19】

| 원료명 | | | |
|--|------------------|------|------|
| 1. POE라우릴황산나트륨(30%) | 40.0 | 40.0 | 40.0 |
| 2. 야자유지방산디에탄올아미드 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 3. 프로필렌글리콜 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| 4. 파라옥시안식향산메틸 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| 5. 에탄올 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| 6. [D-2-벤질티오살코신 ³] 사이클로스포린 A ([D-2-benzylthio-Sar ³] cyclosporin A) | 1.0 | 3.0 | 10.0 |
| 7. 살리실산 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 8. 엘-멘톨 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 9. 향료 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 10. 색소 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 물 | 100중량%가 될 때까지 첨가 | | |

<214> 제제예 3-6

<215> [D-2-(4-니트로페닐)티오살코신³] 사이클로스포린 A

<216> ([D-2-(4-nitrophenyl)thio-Sar³] cyclosporin A) 함유 샴푸의 제조.

<217> 표 20에 나타낸 3 가지 제형으로 각각의 원료 중 향료, 색소, 및 물을 제외한 원료들을 혼합한 후 가열 하면서 교반하여 완전히 용해시키고, 상온으로 냉각한 후 향료와 색소를 첨가 후 최종적으로 물을 첨가 하여 100 중량%로 맞추어 샴푸를 제조 하였다.

<218> 【표 20】

| 원료명 | | | |
|---|------------------|------|------|
| 1. POE라우릴황산나트륨(30%) | 40.0 | 40.0 | 40.0 |
| 2. 야자유지방산디에탄올아미드 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 3. 프로필렌글리콜 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| 4. 파라옥시안식향산메틸 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| 5. 에탄올 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| 6. [D-2-(4-니트로페닐티오살코신 ³) 사이클로스포린 A ([D-2-(4-nitrophenyl)thio-sar ³] cyclosporin A) | 1.0 | 3.0 | 10.0 |
| 7. 살리실산 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 8. 엘-멘톨 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 9. 향료 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 10. 색소 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 물 | 100중량%가 될 때까지 첨가 | | |

<219> 제제예 3-7

<220> [[D-2-(디메틸티오카바밀)디티오살코신³] 사이클로스포린 A

<221> ([D-2-(dimethylthiocarbamyl)dithio-Sar³] cyclosporin A) 함유 샴푸의 제조.



<222> 표 21에 나타낸 3 가지 제형으로 각각의 원료 중 향료, 색소, 및 물을 제외한 원료들을 혼합한 후 가열 하면서 교반하여 완전히 용해시키고, 상온으로 냉각한 후 향료와 색소를 첨가 후 최종적으로 물을 첨가 하여 100 중량%로 맞추어 샴푸를 제조 하였다.

<223> 【표 21】

| 원료명 | | | |
|---|------------------|------|------|
| 1. POE라우릴황산나트륨(30%) | 40.0 | 40.0 | 40.0 |
| 2. 야자유지방산디에탄올아미드 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 3. 프로필렌글리콜 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| 4. 파라옥시안식향산메틸 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| 5. 에탄올 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| 6. [D-2-(디메틸티오카바밀)디티오살코신 ³] 사이클로스포린 A ([D-2-(dimethylthiocarbamyl)dithio-sar ³] cyclosporin A) | 1.0 | 3.0 | 10.0 |
| 7. 살리실산 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 8. 엘-멘톨 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 9. 향료 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 10. 색소 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 물 | 100중량%가 될 때까지 첨가 | | |

<224> 제제예 4. 헤어컨디셔너

<225> 제제예 4-1.

<226> [D-2-에틸티오살코신³] 사이클로스포린 A

<227> ([D-2-ethylthio-Sar³] cyclosporin A) 함유 헤어컨디셔너의 제조.

<228> 표 22 에 나타낸 3 가지 제형으로 각각의 원료 중 유상원료 및 수상원료를 각각 별도로 혼합하고 80℃까지 가열 하여 완전히 녹였다. 제조된 80℃의 유상원료와 수상원료를 혼합하고 유화시킨다. 유화완료 후 상온까지 냉각한 후 향료와 색소를 첨가 혼합 하여 헤어컨디셔너를 제조 하였다. 물량은 유상원료와 수상원료의 합을 100 중량%로 맞추어 첨가 하였다.

<229> 【표 22】

| 원료명 | | | |
|--|---------------|------|------|
| 1. 세탄올 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 2. 자기유화형모노스테아린산글리세린 | 2.0 | 2.0 | 3.0 |
| 3. 스쿠알렌 | 10.0 | 10.0 | 10.0 |
| 4. [D-2-에틸티오살코신 ³] 사이클로스포린 A ([D-2-ethylthio-sar ³] cyclosporin A | 1.0 | 5.0 | 10.0 |
| 5. 프로필렌글리콜 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| 6. 염화스테아릴디메틸벤질암모늄(25%) | 8.0 | 8.0 | 8.0 |
| 7. 파라옥시안식향산메틸 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| 8. 살리실산 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 9. 엘-멘톨 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 10. 물 | 100%중량이되도록 첨가 | | |
| 11. 향료 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 12. 색소 | 적량 | 적량 | 적량 |

<230> 제제예 4-2.

<231> [D-2-프로필티오살코신³] 사이클로스포린 A

<232> ([D-2-propylthio-Sar³] cyclosporin A) 함유 헤어컨디셔너의 제조.

<233> 표 23 에 나타낸 3 가지 제형으로 각각의 원료 중 유상원료 및 수상원료를 각각 별도로 혼합하고 80℃까지 가열 하여 완전히 녹였다. 제조된 80℃의 유상원료와 수상원료를 혼합하고 유화시킨다. 유화완료 후 상온까지 냉각한 후 향료와 색소를 첨가 혼합 하여 헤어컨디셔너를 제조 하였다. 물량은 유상원료와 수상원료의 합을 100 중량%로 맞추어 첨가 하였다.

<234> 【표 23】

| 원료명 | | | |
|---|---------------|------|------|
| 1. 세탄올 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 2. 자기유화형모노스테아린산글리세린 | 2.0 | 2.0 | 3.0 |
| 3. 스쿠알렌 | 10.0 | 10.0 | 10.0 |
| 4. [D-2-프로필티오살코신 ³] 사이클로스포린 A ([D-2-propylthio-sar ³] cyclosporin A) | 1.0 | 5.0 | 10.0 |
| 5. 프로필렌글리콜 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| 6. 염화스테아릴디메틸벤질암모늄(25%) | 8.0 | 8.0 | 8.0 |
| 7. 파라옥시안식향산메틸 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| 8. 살리실산 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 9. 엘-멘톨 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 10. 물 | 100%중량이되도록 첨가 | | |
| 11. 향료 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 12. 색소 | 적량 | 적량 | 적량 |

<235> 제제예 4-3.

<236> [D-2-이소프로필티오살코신³] 사이클로스포린 A

<237> ([D-2-isopropylthio-Sar³] cyclosporin A) 함유 헤어컨디셔너의 제조.

<238> 표 24 에 나타낸 3 가지 제형으로 각각의 원료 중 유상원료 및 수상원료를 각각 별도로 혼합하고 80℃까지 가열 하여 완전히 녹였다. 제조된 80℃의 유상원료와 수상원료를 혼합하고 유화시킨다. 유화완료 후 상온까지 냉각한 후 향료와 색소를 첨가 혼합 하여 헤어컨디셔너를 제조 하였다. 물량은 유상원료와 수상원료의 합을 100 중량%로 맞추어 첨가 하였다.

<239> 【표 24】

| 원료명 | | | |
|--|---------------|------|------|
| 1. 세탄올 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 2. 자기유화형모노스테아린산글리세린 | 2.0 | 2.0 | 3.0 |
| 3. 스쿠알렌 | 10.0 | 10.0 | 10.0 |
| 4. [D-2-이소프로필티오살코신 ³] 사이클로스포린 A ([D-2-isopropylthio-sar ³] cyclosporin A) | 1.0 | 5.0 | 10.0 |
| 5. 프로필렌글리콜 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| 6. 염화스테아릴디메틸벤질암모늄(25%) | 8.0 | 8.0 | 8.0 |
| 7. 파라옥시안식향산메틸 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| 8. 살리실산 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 9. 엘-멘톨 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 10. 물 | 100%중량이되도록 첨가 | | |
| 11. 향료 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 12. 색소 | 적량 | 적량 | 적량 |

<240> 제제예 4-4.

<241> [D-2-아릴티오살코신³] 사이클로스포린 A

<242> ([D-2-allylthio-Sar³] cyclosporin A) 함유 헤어컨디셔너의 제조.

<243> 표 25 에 나타낸 3 가지 제형으로 각각의 원료 중 유상원료 및 수상원료를 각각 별도로 혼합하고 80℃까지 가열 하여 완전히 녹였다. 제조된 80℃의 유상원료와 수상원료를 혼합하고 유화시킨다. 유화완료 후 상온까지 냉각한 후 향료와 색소를 첨가 혼합 하여 헤어컨디셔너를 제조 하였다. 물량은 유상원료와 수상원료의 합을 100 중량%로 맞추어 첨가 하였다.

<244> 【표 25】

| 원료명 | | | |
|---|---------------|------|------|
| 1. 세탄올 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 2. 자기유화형모노스테아린산글리세린 | 2.0 | 2.0 | 3.0 |
| 3. 스쿠알렌 | 10.0 | 10.0 | 10.0 |
| 4. [D-2-아릴티오살코신 ³] 사이클로스포린 A ([D-2-allylthio-sar ³] cyclosporin A) | 1.0 | 5.0 | 10.0 |
| 5. 프로필렌글리콜 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| 6. 염화스테아릴디메틸벤질암모늄(25%) | 8.0 | 8.0 | 8.0 |
| 7. 파라옥시안식향산메틸 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| 8. 살리실산 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 9. 엘-멘톨 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 10. 물 | 100%중량이되도록 첨가 | | |
| 11. 향료 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 12. 색소 | 적량 | 적량 | 적량 |

<245> 제제예 4-5.

<246> [D-2-벤질티오살코신³] 사이클로스포린 A

<247> ([D-2-benzylthio-Sar³] cyclosporin A) 함유 헤어컨디셔너의 제조.

<248> 표 26 에 나타낸 3 가지 제형으로 각각의 원료 중 유상원료 및 수상원료를 각각 별도로 혼합하고 80℃까지 가열 하여 완전히 녹였다. 제조된 80℃의 유상원료와 수상원료를 혼합하고 유화시킨다. 유화완료 후 상온까지 냉각한 후 향료와 색소를 첨가 혼합 하여 헤어컨디셔너를 제조 하였다. 물량은 유상원료와 수상원료의 합을 100 중량%로 맞추어 첨가 하였다.

<249> 【표 26】

| 원료명 | | | |
|--|---------------|------|------|
| 1. 세탄올 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 2. 자기유화형모노스테아린산글리세린 | 2.0 | 2.0 | 3.0 |
| 3. 스쿠알렌 | 10.0 | 10.0 | 10.0 |
| 4. [D-2-벤질티오살코신 ³] 사이클로스포린 A ([D-2-benzylthio-Sar ³] cyclosporin A) | 1.0 | 5.0 | 10.0 |
| 5. 프로필렌글리콜 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| 6. 염화스테아릴디메틸벤질암모늄(25%) | 8.0 | 8.0 | 8.0 |
| 7. 파라옥시안식향산메틸 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| 8. 살리실산 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 9. 엘-멘틀 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 10. 물 | 100%중량이되도록 첨가 | | |
| 11. 향료 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 12. 색소 | 적량 | 적량 | 적량 |

<250> 제 제 예 4-6.

<251> [D-2-(4-니트로페닐)티오살코신³] 사이클로스포린 A

<252> ([D-2-(4-nitrophenyl)thio-Sar³] cyclosporin A) 함유 헤어컨디셔너의 제조.

<253> 표 27 에 나타낸 3 가지 제형으로 각각의 원료 중 유상원료 및 수상원료를 각각 별도로 혼합하고 80℃까지 가열 하여 완전히 녹였다. 제조된 80℃의 유상원료와 수상원료를 혼합하고 유화시킨다. 유화완료 후 상온까지 냉각한 후 향료와 색소를 첨가 혼합 하여 헤어컨디셔너를 제조 하였다. 물량은 유상원료와 수상원료의 합을 100 중량%로 맞추어 첨가 하였다.

<254> 【표 27】

| 원료명 | | | |
|---|---------------|------|------|
| 1. 세탄올 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 2. 자기유화형모노스테아린산글리세린 | 2.0 | 2.0 | 3.0 |
| 3. 스쿠알렌 | 10.0 | 10.0 | 10.0 |
| 4. [D-2-(4-니트로페닐티오살코신 ³) 사이클로스포린 A ([D-2-(4-nitrophenyl)thio-sar ³] cyclosporin A) | 1.0 | 5.0 | 10.0 |
| 5. 프로필렌글리콜 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| 6. 염화스테아릴디메틸벤질암모늄(25%) | 8.0 | 8.0 | 8.0 |
| 7. 파라옥시안식향산메틸 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| 8. 살리실산 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 9. 엘-멘톨 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 10. 물 | 100%중량이되도록 첨가 | | |
| 11. 향료 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 12. 색소 | 적량 | 적량 | 적량 |

<255> 제제예 4-7.

<256> [[D-2-(디메틸티오카바밀)디티오살코신³] 사이클로스포린 A

<257> ([D-2-(dimethylthiocarbamyl)dithio-Sar³] cyclosporin A) 함유 헤어컨디셔너의 제조.

<258> 표 28 에 나타낸 3 가지 제형으로 각각의 원료 중 유상원료 및 수상원료를 각각 별도로 혼합하고 80℃까지 가열 하여 완전히 녹였다. 제조된 80℃의 유상원료와 수상원료를 혼합하고 유화시킨다. 유화완료 후 상온까지 냉각한 후 향료와 색소를 첨가 혼합 하여 헤어컨디셔너를 제조 하였다. 물량은 유상원료와 수상원료의 합을 100 중량%로 맞추어 첨가 하였다.

<259> 【표 28】

| 원료명 | | | |
|---|----------------|------|------|
| 1. 세탄올 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 2. 자기유화형모노스테아린산글리세린 | 2.0 | 2.0 | 3.0 |
| 3. 스쿠알렌 | 10.0 | 10.0 | 10.0 |
| 4. [D-2-(디메틸티오카바밀)디티오살코신 ³] 사이클로스포린 A ([D-2-(dimethylthiocarbamyl)dithio-sar ³] cyclosporin A) | 1.0 | 5.0 | 10.0 |
| 5. 프로필렌글리콜 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| 6. 염화스테아릴디메틸벤질암모늄(25%) | 8.0 | 8.0 | 8.0 |
| 7. 파라옥시안식향산메틸 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| 8. 살리실산 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 9. 엘-멘톨 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 10. 물 | 100%중량이 되도록 첨가 | | |
| 11. 향료 | 적량 | 적량 | 적량 |
| 12. 색소 | 적량 | 적량 | 적량 |

<260> 실험예 1

<261> (본 발명의 사이클로스포린 유도체의 모발 성장 촉진 효과 시험)

<262> 모발 성장 촉진 효과 시험은 생후 42~49 일된 마우스(C57BL/6, female)를 사용하였다. 먼저 등 부위의 털을 전기면도기를 이용하여 제거하고 각 마우스의 무게를 재서 몸무게가 고루 분산이 되도록 여러 마리씩 나누었다. 하루 동안 적응 기간을 두고 다음 날부터 제모 부위에 상기 실시예 1의 각각의 사이클로스포린류와 사이클로스포린 유도체의 HPLC 분취액을 도포하였으며, 이때 개체당 등부위에 1일 1회, 100 마이크로리터(0.1 % w/v)를 30 일간 도포하였다. 그 결과는 털이 자란 정도를 육안 판정하여 털을 제거한 면적에 대하여 신생모가 자란 면적의 비율을 구하여 비교하였다.

<263> 하기 표 29 에서 보는 바와 같이 사이클로스포린 유도체의 경우 베히클(vehicle)만을 도포한 대조군에 비해 현저한 모발 성장촉진 효과가 있었으며, 사이클로스포린 A와 동등 수준을 나타내었다. 30 일 실험 과정중 등판 상태를 비교한 결과 대조군및 모든 처리군에서 특이한 피부자극 소견이 발견되지 않았다

<264> 【표 29】

| 물질 | 베히클 | 사이클로스포린 A | 화합물 1 | 화합물 2 | 화합물 3 | 화합물 4 | 화합물 5 | 화합물 6 | 화합물 7 |
|--------|-----|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 유효면적 % | 40 | 94 | 90 | 92 | 85 | 90 | 90 | 89 | 85 |

<265> 이러한 결과를 적용하여 본 발명은 액상, 스프레이, 젤, 페이스트, 유제, 크림, 콘디셔너, 샴푸 등의 다양한 제형의 적용이 가능하나 상업적으로 많이 이용되는 발모토닉, 헤어크림, 헤어콘디셔너, 헤어샴푸를 제조하였고, 상기 실험예 1의 동물 평가 시험을 통하여 본 발명의 처리군이 대조군보다 우수한 발모 효과가 있는 것을 확인하였다.



【발명의 효과】

<266> 본 발명의 사이클로스포린 A 3위치 유도체를 유효성분으로 하는 모발 성장 촉진제는 탁월한 모발 성장 효과를 유지하여 우수한 발모효과를 나타낸다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

화학식 1로 나타내는 사이클로스포린 3위치 유도체를 유효성분으로 하는 모발 성장 촉진제

[화학식 1]

MeBmt-Abu-X-MeLeu-Val-MeLeu-Ala-DAla-MeLeu-MeLeu-MeVal



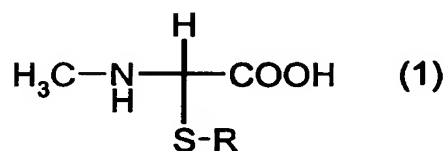
상기 식에서,

MeBmt는 N-메틸-(4R)-4-[(E)-2-뷰텐일]-4-메틸-L-트레오닌

N-methyl-(4R)-4-[(E)-2-butenyl]-4-methyl-L-threonine)이며,

Abu는 L-아미노부티릭산 (Abu, L-aminobutyric acid)이며,

X는 하기 일반식(1)으로 나타나는 D-아미노산으로



여기서 R은 하이드로젠(hydrogen), 티오아실(thioacyl), 하나 이상의 아미노(amino), 히드록시(hydroxy), 할로(halo), 할로알킬(haloalkyl), 에스터(ester), 알콕시(alkoxy), 시아노(cyano), 니트로(nitro), 아릴(aryl), 알킬아미노(alkylamino), 디알킬아미노(dialkylamino)에 의해 치환되거나 치환되지 않은 C₂-C₆ 직쇄(straight) 또는 분기(branch)상의 알킬(alkyl), 알케닐(alkenyl), 알키닐(alkynyl), 또는 하나 이상의 아미노(amino), 히드록

시(hydroxy), 할로 (halo), 할로알킬(haloalkyl), 에스터(ester), 알콕시(alkoxy), 시아노(cyano), 나이트로(nitro), 알릴(aryl), 알킬아미노(alkylamino), 디알킬아미노(dialkylamino)에 의해 치환되거나 치환되지 않은 고리(cyclic) 또는 아릴(aryl)화합물이다.

또한 R은 (C=X')-R'의 구조를 포함한다.

X' = 산소(O) 또는 황(S)이며,

여기서 R'은 하이드로젠(hydrogen), 하나 이상의 아미노(amino), 히드록시 (hydroxy), 할로(halo), 할로알킬(haloalkyl), 에스터(ester), 알콕시(alkoxy), 시아노(cyano), 나이트로(nitro), 아릴(aryl), 알킬아미노(alkylamino), 디알킬아미노(dialkylamino)에 의해 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 직쇄(straight) 또는 분기(branch)상의 알킬(alkyl), 알케닐(alkenyl), 알키닐(alkynyl), 또는 하나 이상의 아미노(amino), 히드록시(hydroxy), 할로(halo), 할로알킬(haloalkyl), 에스터(ester), 알콕시(alkoxy), 시아노(cyano), 나이트로(nitro), 알릴(aryl), 알킬아미노(alkylamino), 디알킬아미노(dialkylamino)에 의해 치환되거나 치환되지 않은 고리(cyclic) 또는 아릴(aryl)화합물이다.

MeLeu는 N-메틸-L-루신(N-methyl-L-leucine)이며,

Val 은 L-발린(L-valine)이며,

Ala는 L-알라닌 (L-alanine)이며,

DAla는 D-알라닌(D-alanine)이며,

MeVal은 N-메틸-L-발린(N-methyl-L-valine)이다.

【청구항 2】

제 1항에 있어서, X 가 [D-2-에틸티오살코신]([D-2-ethylthio-sarcosine]) (화합물 1), 또는 [D-2-프로필티오살코신]([D-2-propylthio-sarcosine])(화합물 2), 또는 [D-2-이소프로필티오살코신]([D-2-isopropylthio-sarcosine])(화합물 3), 또는 [D-2-아릴티오살코신]([D-2-allylthio-sarcosine])(화합물 4), 또는 [D-2-벤질티오살코신]([D-2-benzylthio-sarcosine])(화합물 5), 또는 [D-2-(4-니트로페닐)티오살코신]([D-2-(4-nitrophenyl)thio-Sarcosine])(화합물 6), 또는 [D-2-(디메틸티오카바밀)디티오살코신]([D-2-(dimethy thiocarbamyl) dithio-sarcosine])(화합물 7)인 모발 성장 촉진제.

【청구항 3】

제 2항에 있어서, [D-2-에틸티오살코신³] 사이클로스포린 A ([D-2-ethylthio-sar³] cyclosporin A)을 유효성분으로 하는 모발 성장 촉진제.

【청구항 4】

제 2항에 있어서, [D-2-프로필티오살코신³] 사이클로스포린 A ([D-2-propylthio-sar³] cyclosporin A)을 유효성분으로 하는 모발 성장 촉진제.

【청구항 5】

제 2항에 있어서, [D-2-이소프로필티오살코신³] 사이클로스포린 A ([D-2-isopropylthio-sar³] cyclosporin A)을 유효성분으로 하는 모발 성장 촉진제.

【청구항 6】

제 2항에 있어서, [D-2-아릴티오살코신³] 사이클로스포린 A ([D-2-allylthio-sar³] cyclosporin A)을 유효성분으로 하는 모발 성장 촉진제.

【청구항 7】

제 2항에 있어서, [D-2-벤질티오살코신³] 사이클로스포린 A ([D-2-benzylthio-Sar³] cyclosporin A)을 유효성분으로 하는 모발 성장 촉진제.

【청구항 8】

제 2항에 있어서, [D-2-(4-니트로페닐)티오살코신³] 사이클로스포린 A ([D-2-(4-nitrophenyl)thio-Sar³] cyclosporin A)을 유효성분으로 하는 모발 성장 촉진제.

【청구항 9】

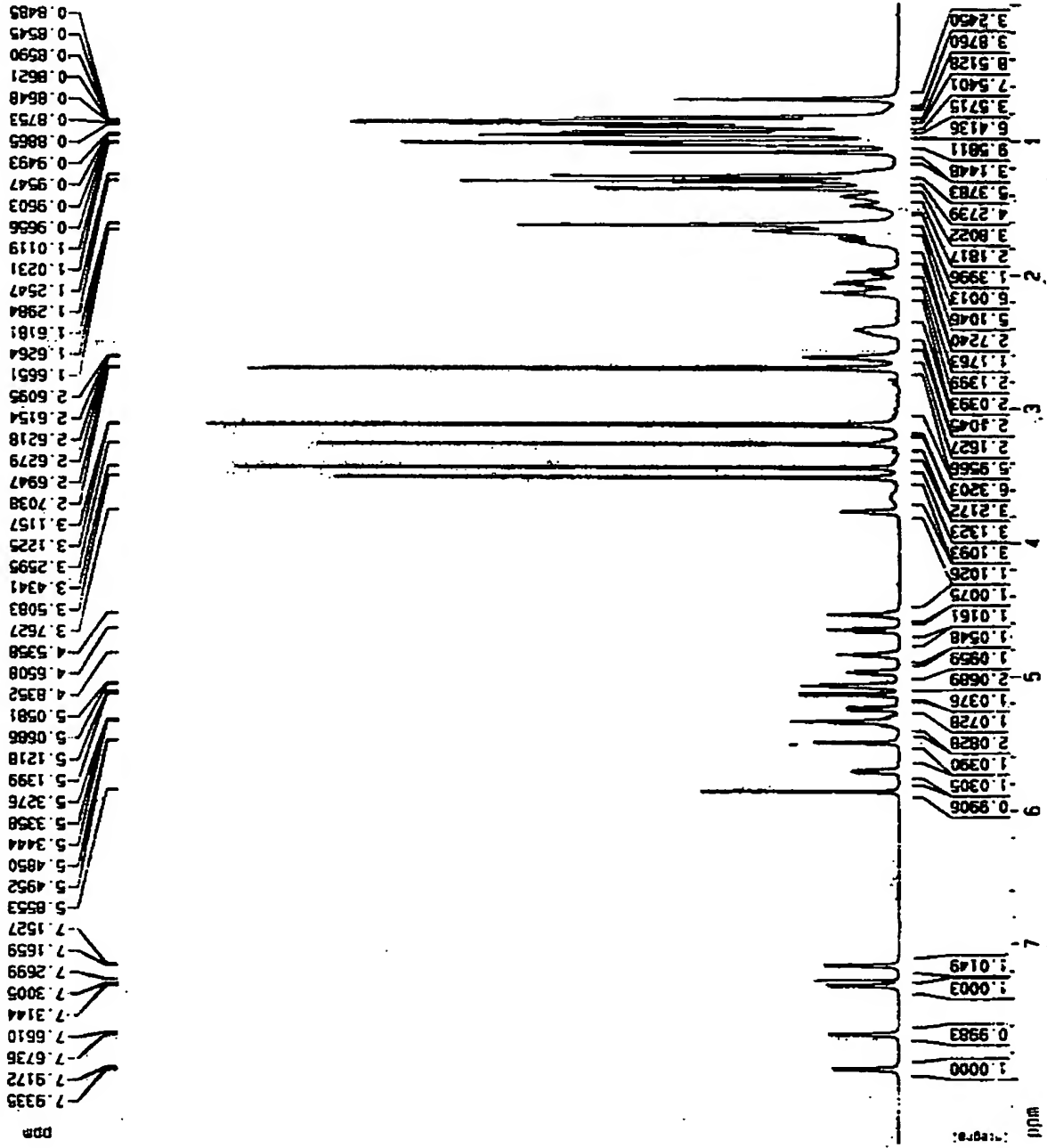
제 2항에 있어서, [D-2-(디메틸티오카바밀)디티오살코신³] 사이클로스포린 A ([D-2-(dimethy thiocarbamyl)dithio-Sar³] cyclosporin A)을 유효성분으로 하는 모발 성장 촉진제.

【청구항 10】

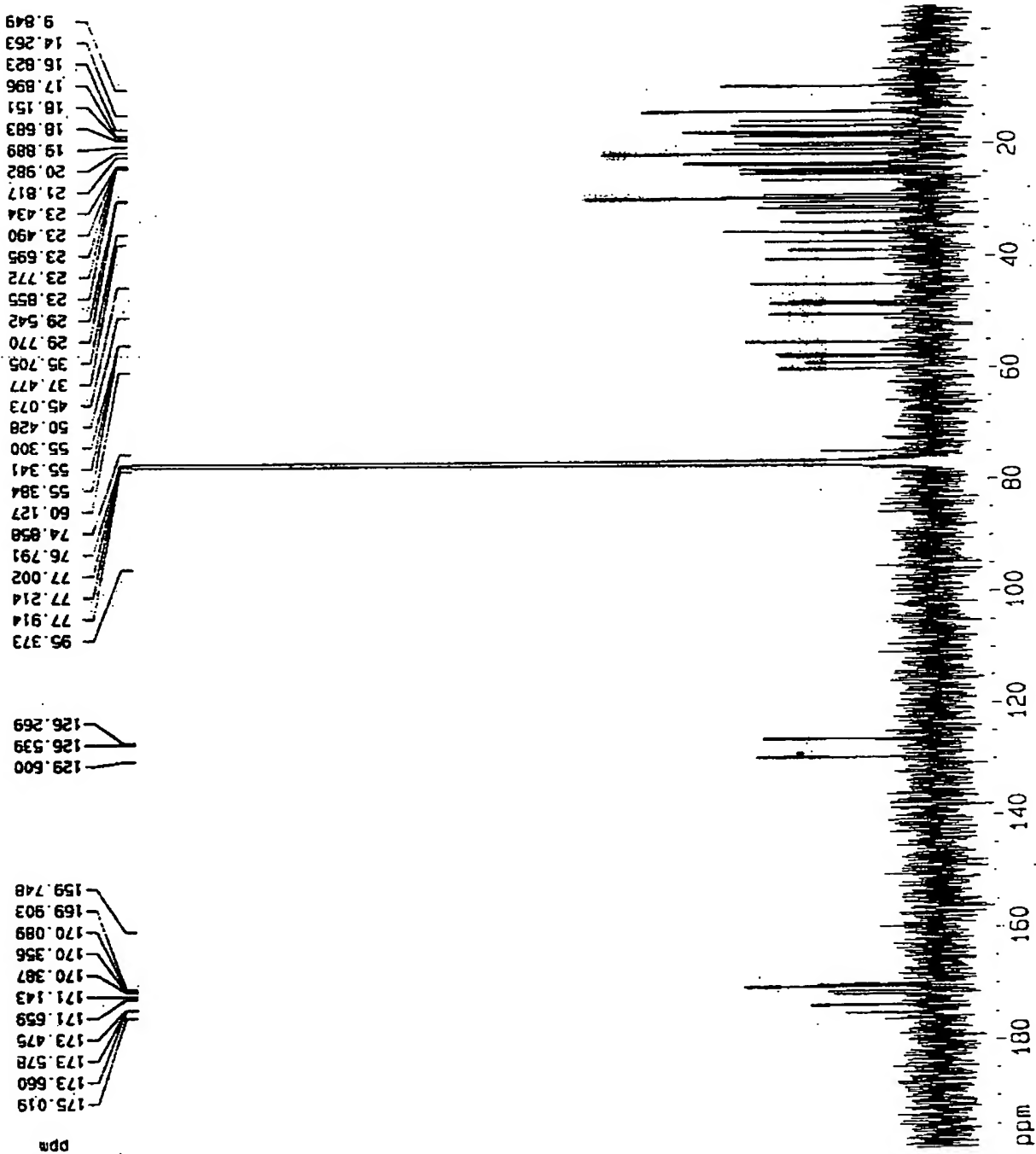
제 1항 내지 제 9항중 어느 한항에 있어서, 상기 모발 성장 촉진제의 제형이 액상, 스프레이, 겔, 페이스트, 유제, 크림, 콘디셔너 또는 샴푸인 것을 특징으로 하는 모발 성장 촉진제.

【도면】

【도 1】

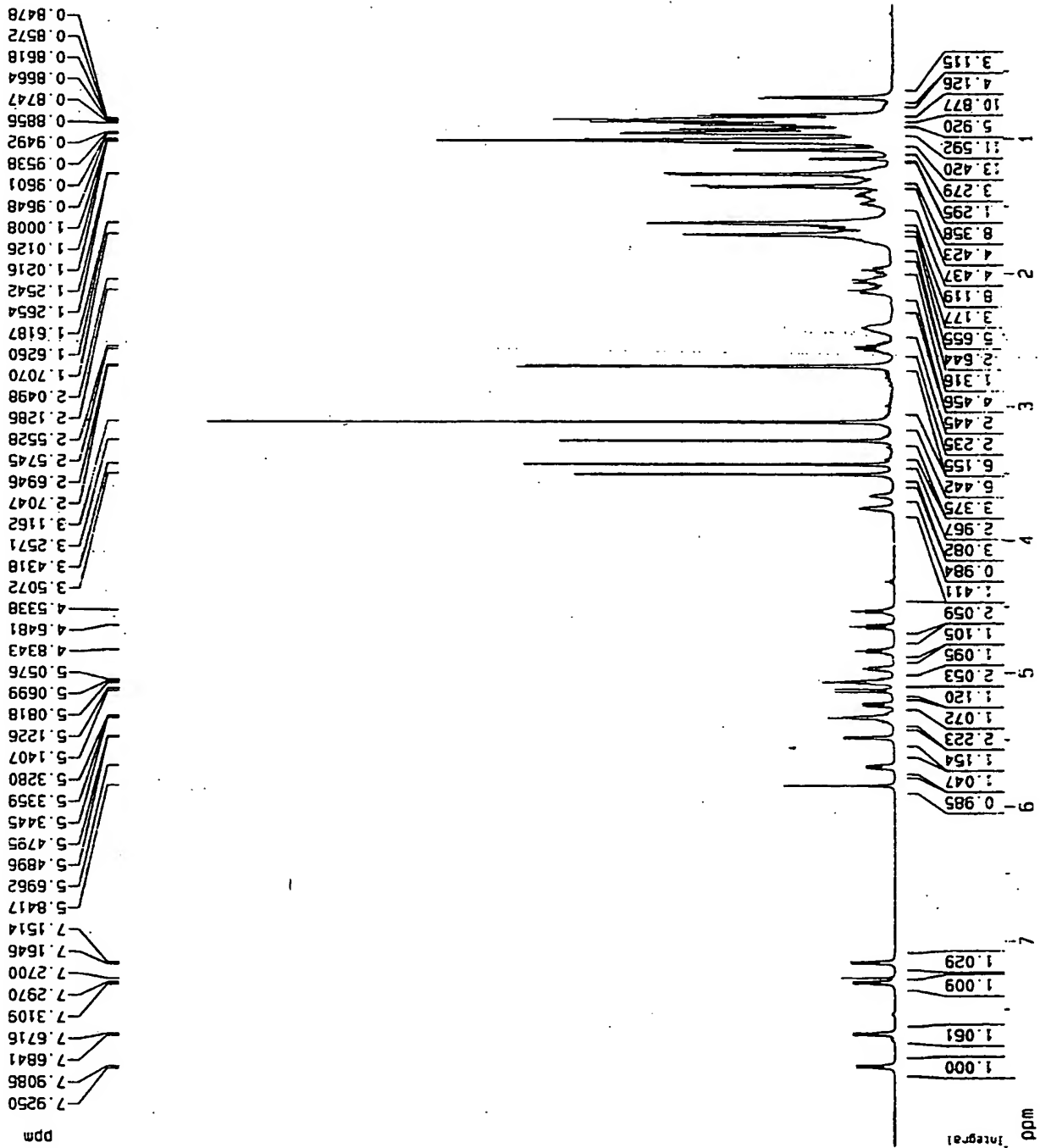


【도 2】

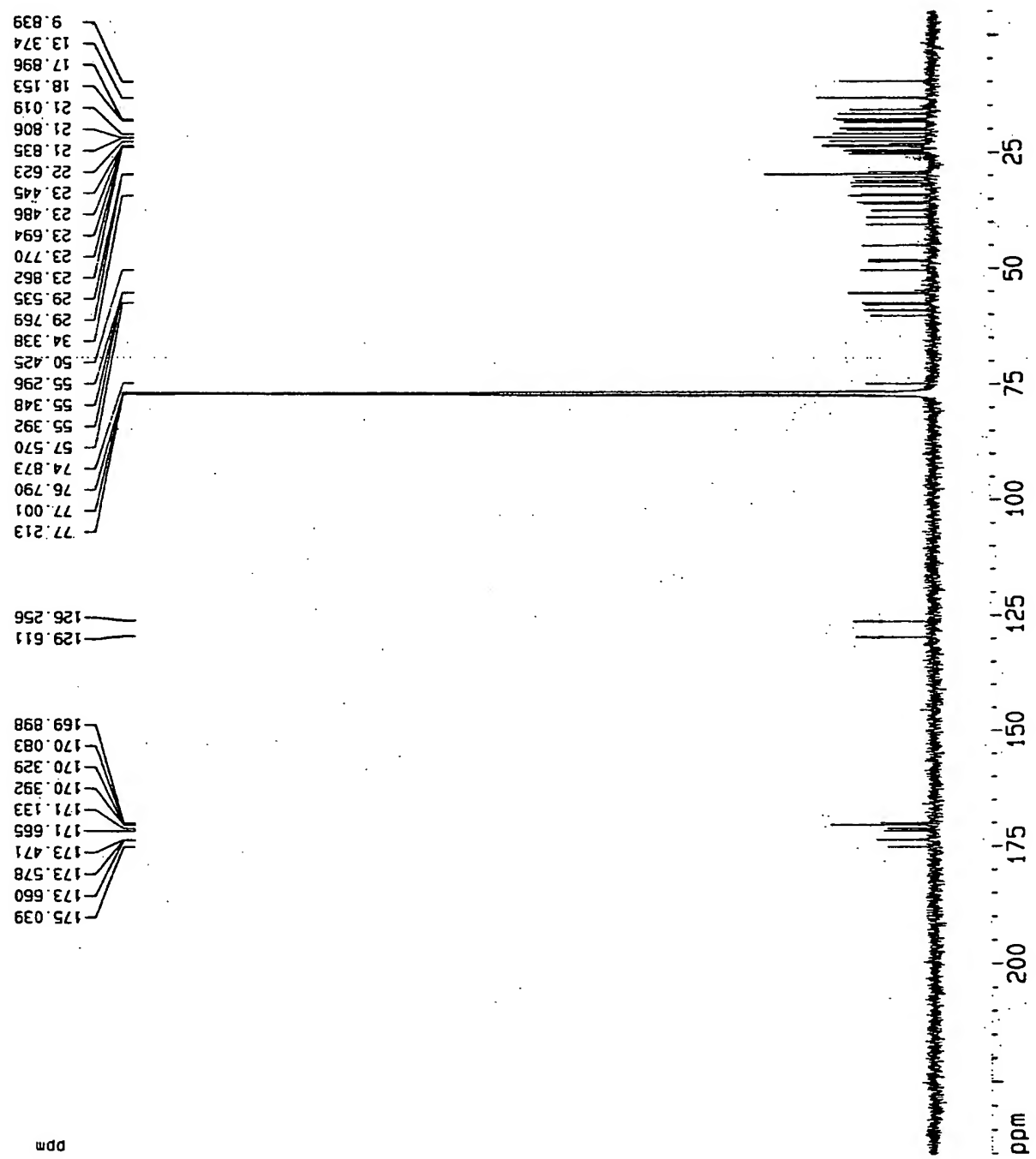




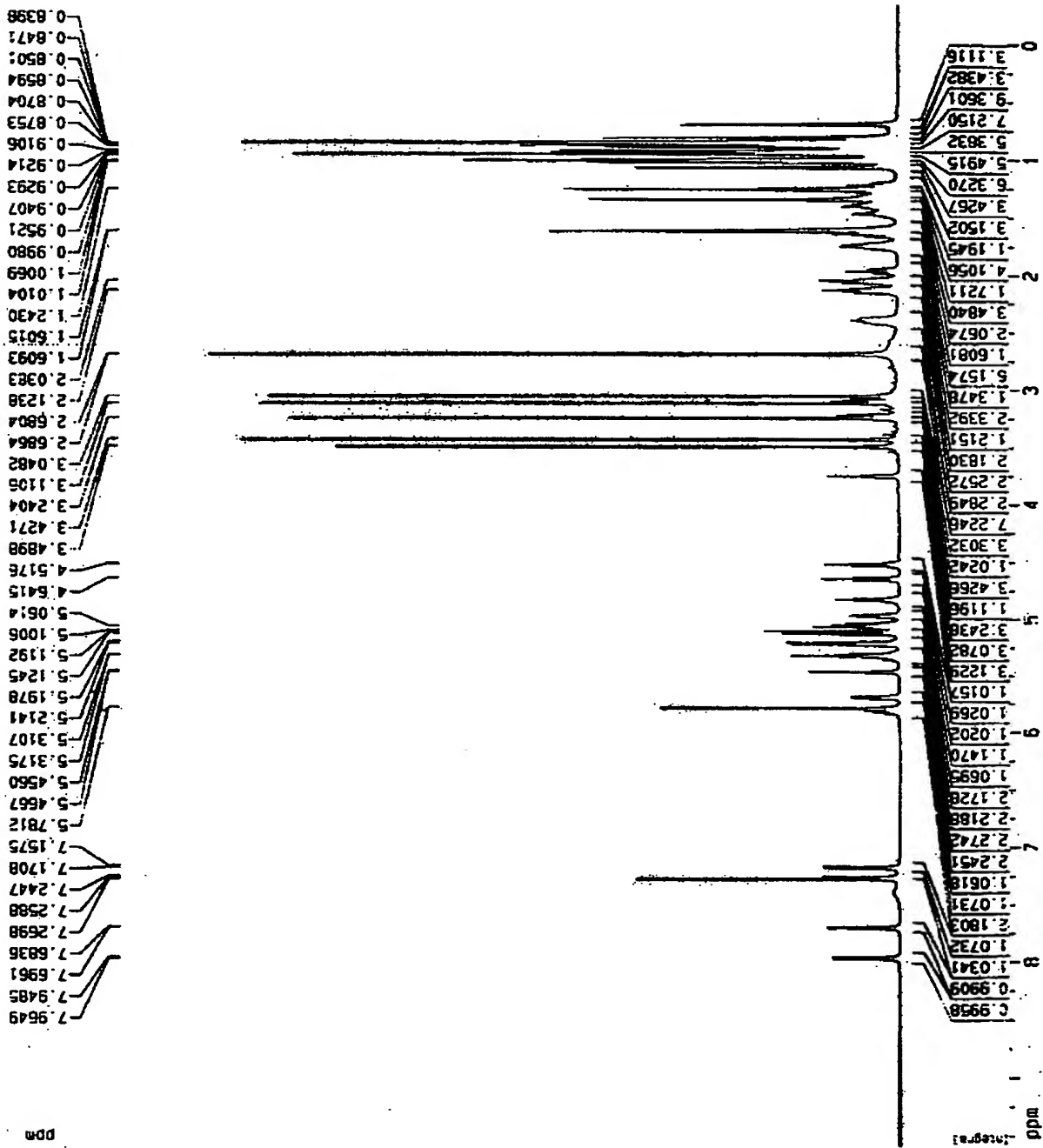
【도 3】



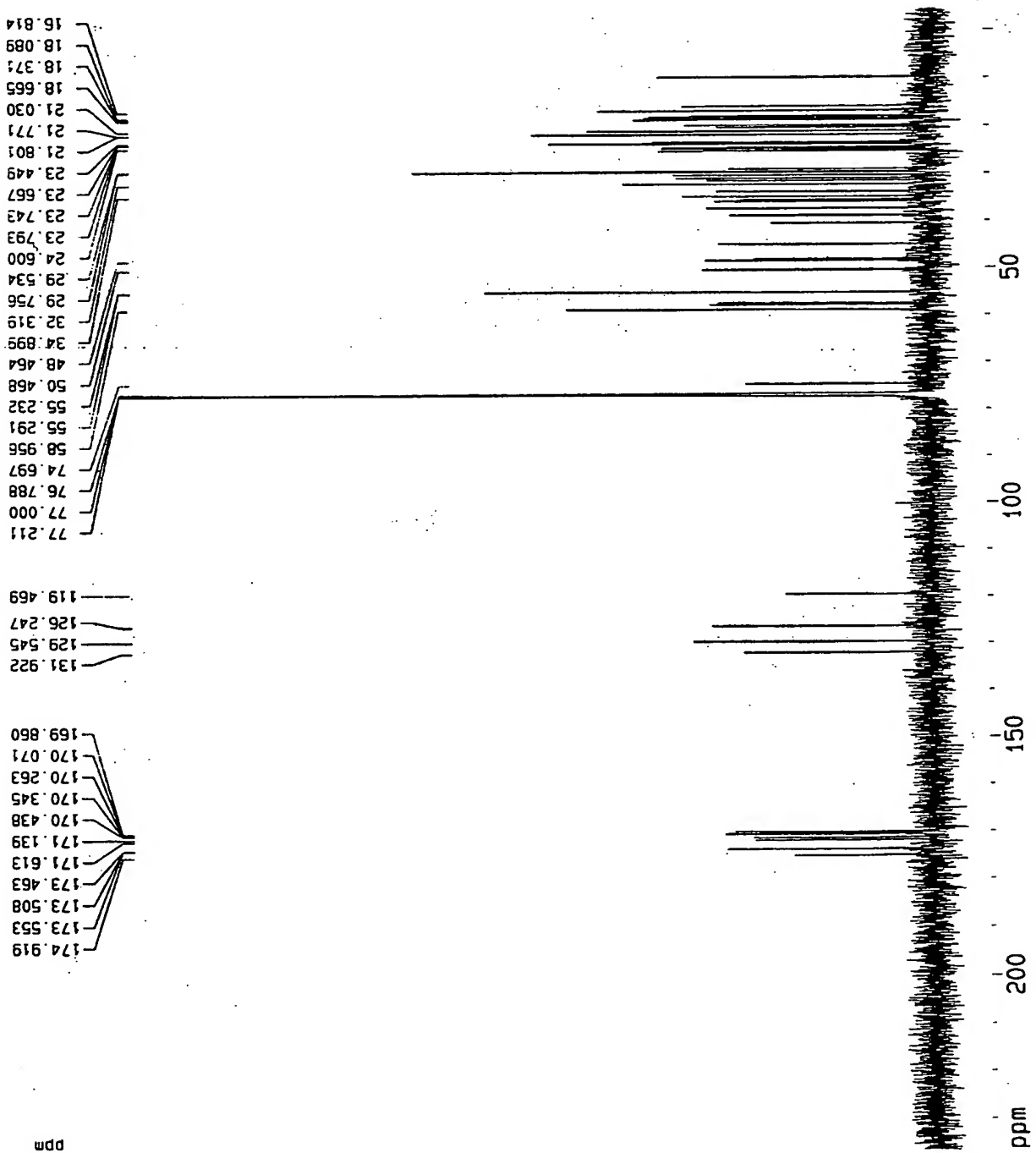
【도 4】



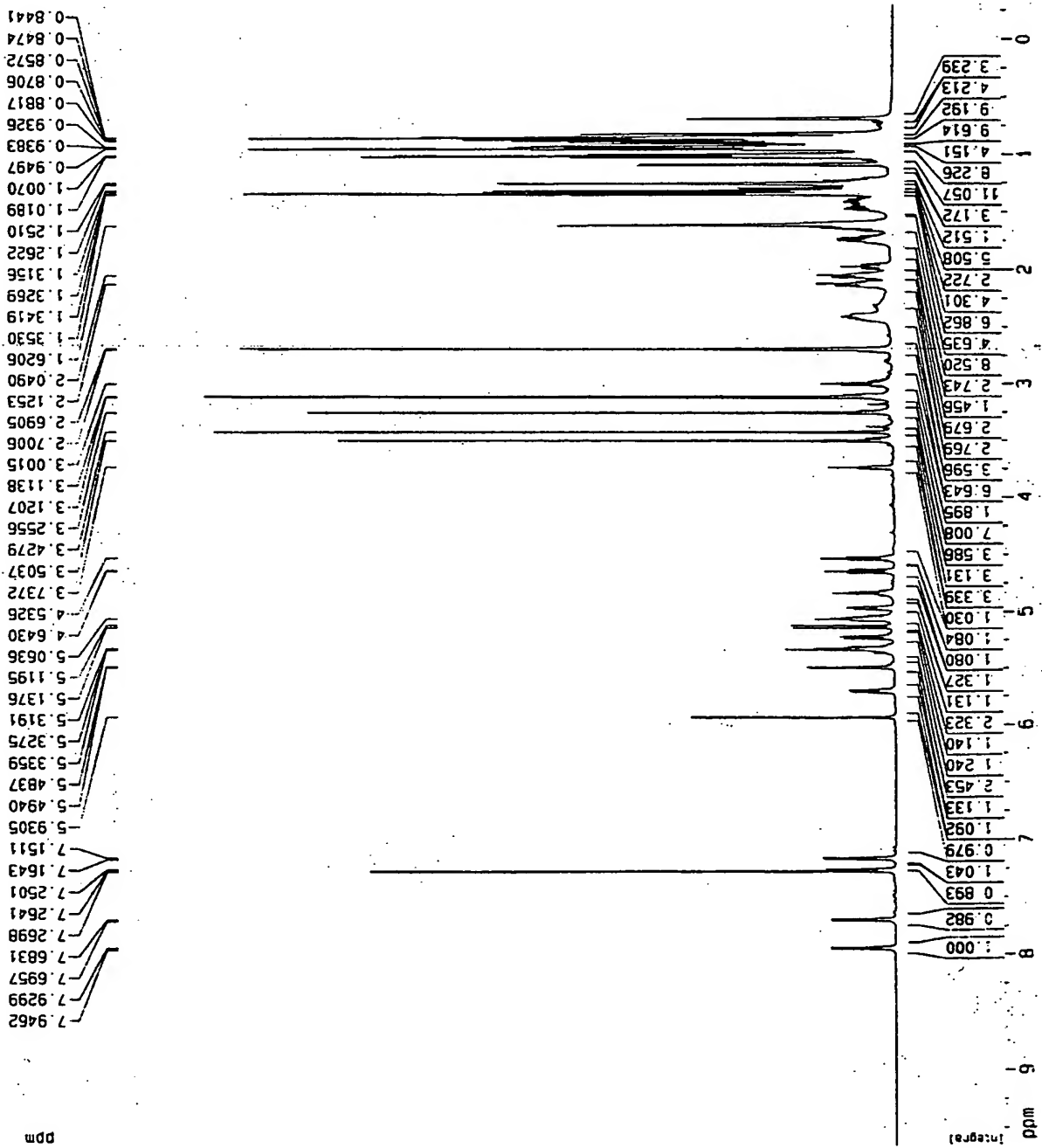
【도 5】



【도 6】



【도 7】

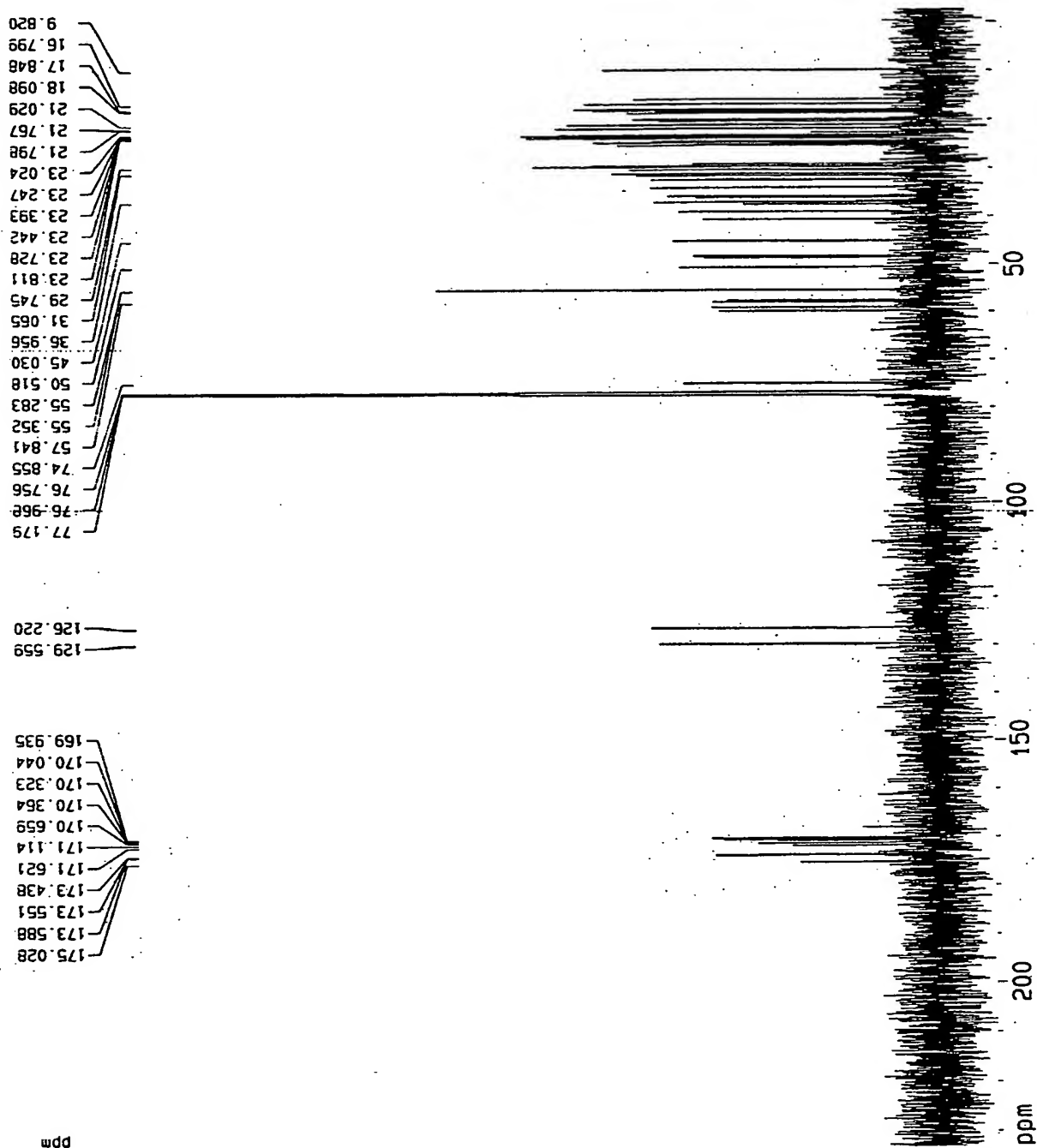




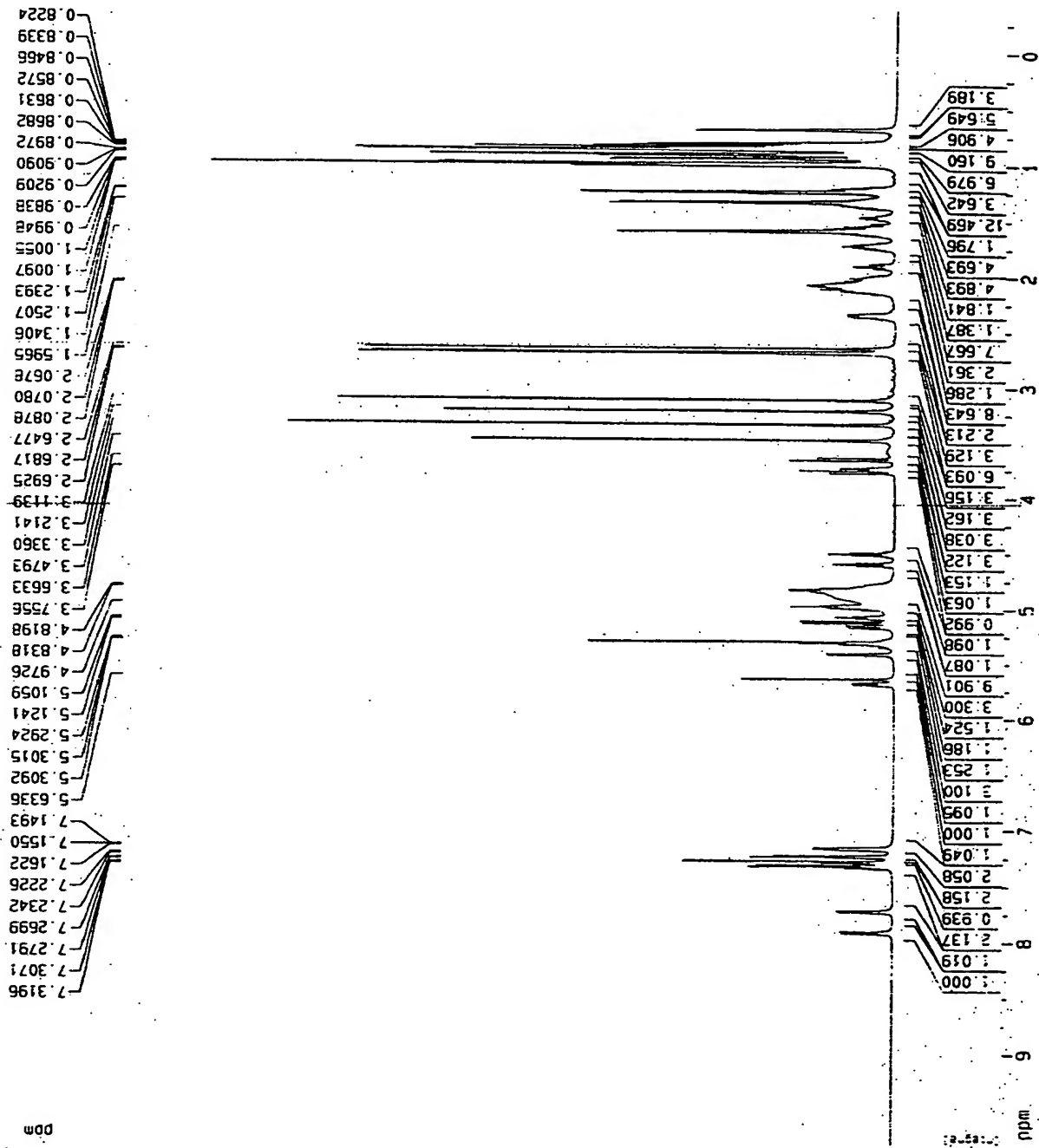
1020020067751

출력 일자: 2003/10/17

【도 8】

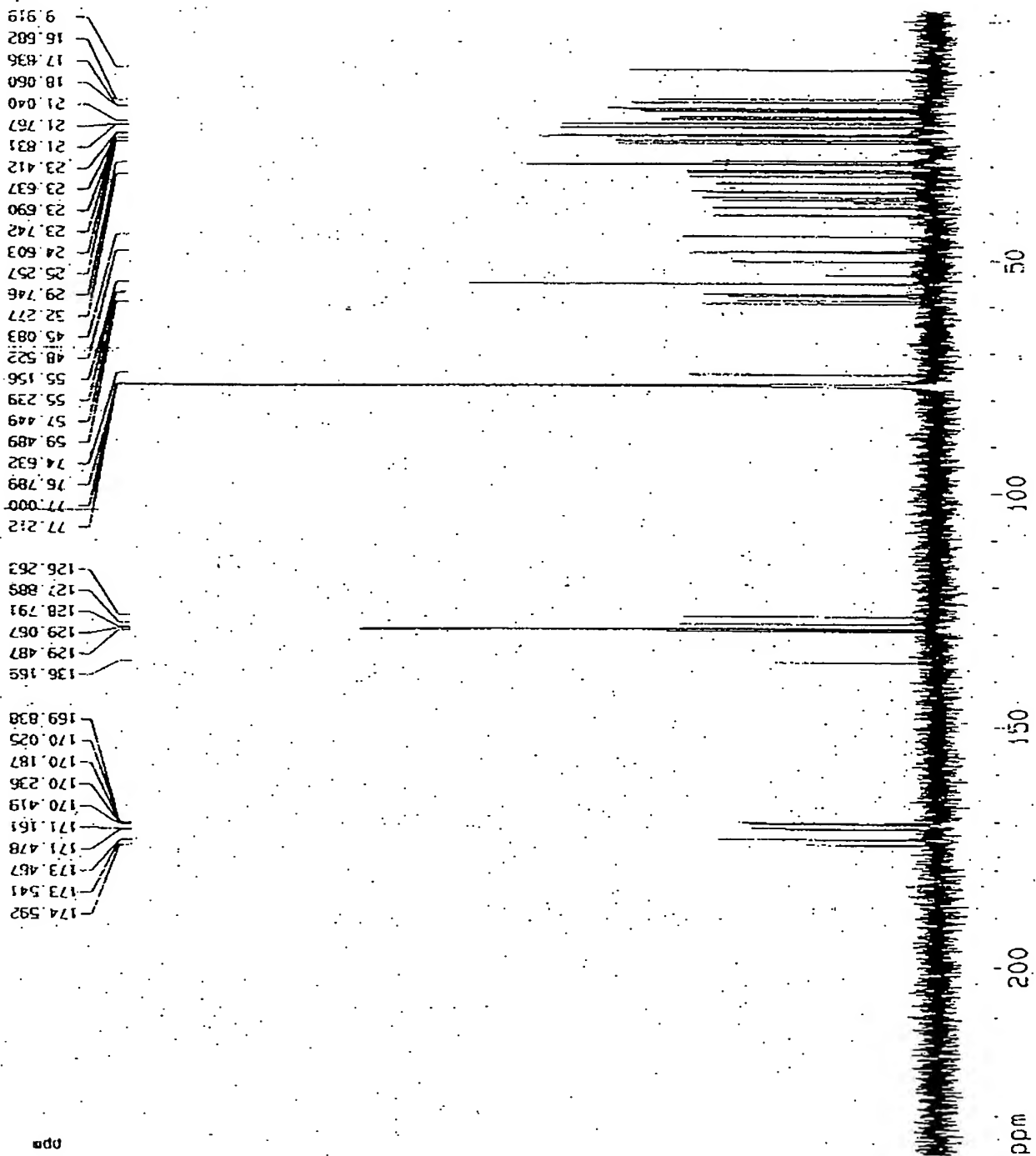


【도 9】

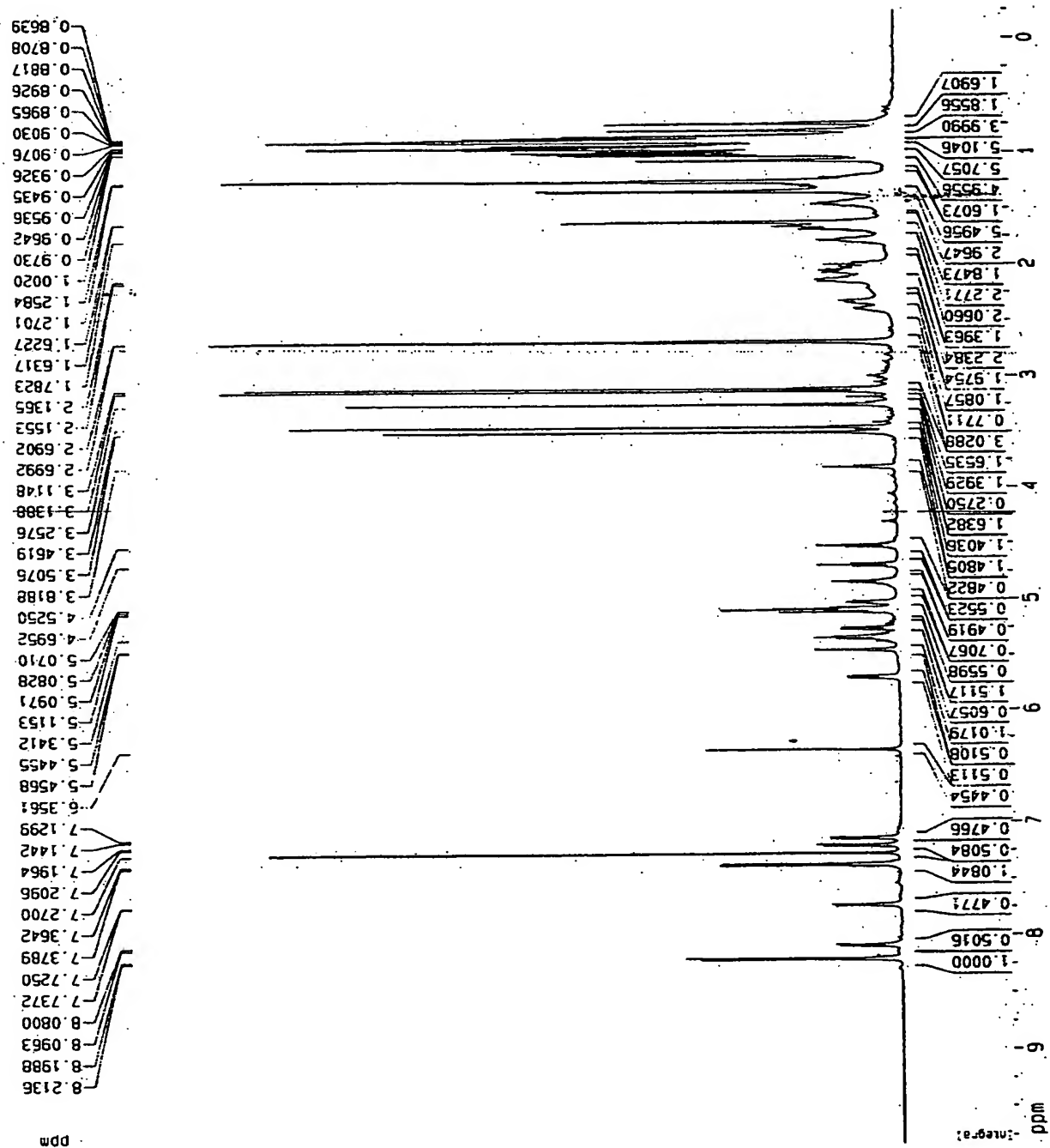




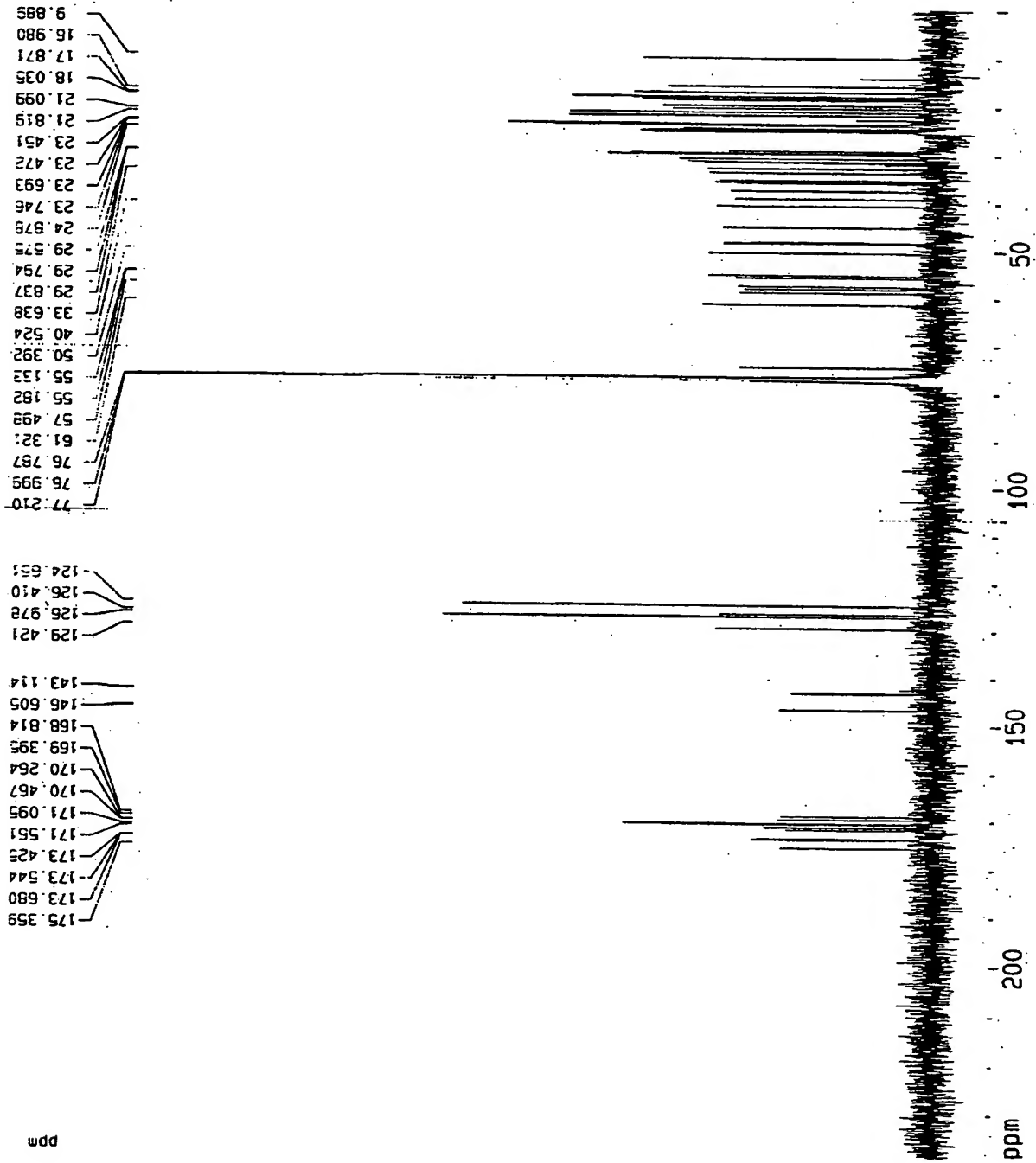
【도 10】



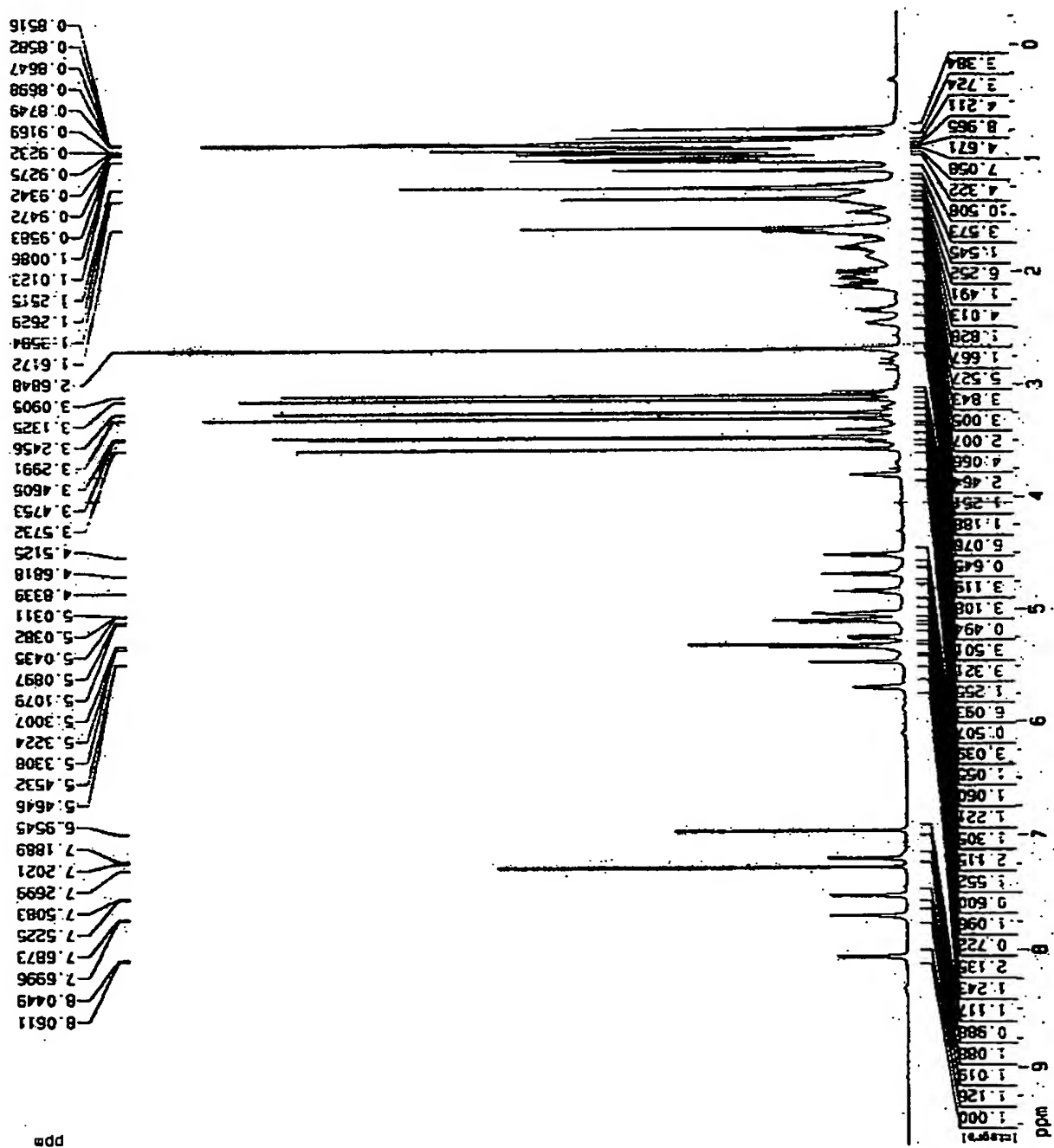
【도 11】



【도 12】



【도 13】



【도 14】

